



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ  
ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΆΚΡΩΝ ΜΕ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ *anti* – Χα  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΑΙ ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ"**

υπό

**ΦΙΛΙΠΠΟΥ Π. ΔΗΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΥ MD. MSc. PhD.**

Ιατρού - Αγγειοχειρουργού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

## Επιβλέπων:

Κωνσταντίνος Παπάζογλου, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

## Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Παπάζογλου Κωνσταντίνος, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Επιβλέπων),
2. Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Κούβελος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Αναπληρωματικό μέλος:

1. Ρούσας Νικόλαος Αγγειοχειρουργός MD. MSc. PhD.  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***"POST ENDOVASCULAR ANTITHROMBOTIC THERAPY  
OF LOWER EXTREMITY ARTERY DISEASE WITH CO –  
ADMINISTRATION OF anti – Xa FACTOR AND  
ACETYLSALICYLIC ACID"***

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή της Αγγειοχειρουργικής κ. Μιλτιάδη Ι. Ματσάγκα που με συμπεριέλαβε στο παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών, δίνοντας μου τη δυνατότητα να βελτιώσω και να επεκτείνω τις γνώσεις μου.

Θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Κωνσταντίνο Ο. Παπάζογλου για την αμέριστη συμπαράσταση του, τις συμβουλές του και την καθοδήγηση του.

## Περίληψη

**Σκοπός:** Σκοπός της αναδρομικής μελέτης είναι να μελετήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης του anti - Xa παράγοντα με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Αγγειοπλαστική (PTA) ± τοποθέτηση νάρθηκα λόγω της Περιφερικής Αγγειακής Νόσου (ΠΑΝ).

**Μέθοδος:** Ως βάση δεδομένων χρησιμοποιήθηκε: 1) το Pubmed και το Medline, 2) το εγχειρίδιο χρήσης ή περίληψης των χαρακτηριστικών των anti - Xa σκευασμάτων και 3) οι αντίστοιχες παρασκευάστριες Φαρμακευτικές Εταιρίες.

**Αποτελέσματα:** 5 μελέτες εντοπίστηκαν: AGRIPPA, ePAD, VOYAGER - PAD, COMPASS και RIVAL – PAD. Η AGRIPPA είναι υπό εξέλιξη.

**ePAD:** Η συγχορήγηση της Εντοξαμπάνης και του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος εμφανίζει μη στατιστικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας αλλά παρουσιάζει καλύτερη έκβαση αποτελεσματικότητας - μειωμένο σχετικό κίνδυνο - κατά MALE.

**VOYAGER – PAD:** Η συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης και του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος προκαλεί περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα στην Πρωτογενή Έκβαση και στη Δευτερογενή Έκβαση με μη στατιστικά σημαντική διαφορά και με στατιστικά σημαντική διαφορά αντιστοίχως, εμφανίζει δε καλύτερη έκβαση αποτελεσματικότητας με στατιστικά σημαντική διαφορά.

**COMPASS:** Η συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης και του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος προκαλεί περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα με στατιστικά σημαντική διαφορά ταυτόχρονα επιφέρει καλύτερη έκβαση αποτελεσματικότητας, με στατιστικά σημαντική διαφορά.

**RIVAL – PAD:** Η συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης και του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος δεν προκαλεί Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα παρουσιάζει όμως καλύτερα αποτελέσματα έκβασης.

Λόγω της ετερογένειας δεν είναι εφικτή η μέτα ανάλυση.

**Συμπέρασμα:** Τα δεδομένα δείχνουν ότι η συγχορήγηση του anti – Xa παράγοντα και του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Αγγειοπλαστική λόγω ΠΑΝ βελτιώνει την αποτελεσματικότητα, αυξάνει όμως τον αιμορραγικό κίνδυνο. Η συγχορήγηση είναι υποσχόμενη θεραπεία, χρήζει όμως περαιτέρω έρευνας.

**Λέξεις-Κλειδιά:** AGRIPPA, ePAD, VOYAGER-PAD, COMPASS, RIVAL-PAD

## Abstract

**Aim:** The aim of this retrospective study is to evaluate the safety and efficacy of anti - Xa factor and Acetylsalicylic Acid co-administration in patients undergoing PTA and/or stenting for peripheral arterial disease (PAD).

**Methods:** As database was used: 1) Pubmed and Medline, 2) the summary of product characteristics of anti - Xa drugs, 3) information from the Pharmaceutical Manufacturers of the anti - Xa drugs.

**Results:** 5 studies were identified. AGRIPPA, ePAD, VOYAGER - PAD, COMPASS και RIVAL – PAD. **AGRIPPA** has not been completed yet. **ePAD:** The co administration of Endoxaban and Acetylsalicylic Acid appears a non - statistically significant difference of hemorrhage but improves efficacy by reducing the relative risk.

**VOYAGER – PAD:** The co-administration of Rivaroxaban and Acetylsalicylic Acid causes more hemorrhagic events in Primary and Secondary outcomes with non - statistically significant difference and with statistically significant difference respectively. In addition it increases the efficacy with statistically significant difference.

**COMPASS:** The co-administration of Rivaroxaban and Acetylsalicylic Acid generates more hemorrhagic events with statistically significant difference concurrently rises the efficacy with statistically significant difference.

**RIVAL – PAD:** The co-administration of Rivaroxaban and Acetylsalicylic Acid do not provoke major hemorrhagic events. In addition it improves efficacy. Due to heterogeneity a meta - analysis can not be accomplished.

**Conclusions:** Data indicate that co-administration of anti - Xa and Acetylsalicylic Acid in PAD patients undergoing endovascular intervention improves the efficacy but reduces the safety. The co-administration is promising therapy and needs to be further evaluated.

**Key words:** AGRIPPA, ePAD, VOYAGER-PAD, COMPASS, RIVAL-PAD

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....</b>	<b>1</b>
1.1 Περιφερική Αγγειακή Νόσος.....	1
1.2 Διαδερμική Αγγειοπλαστική .....	9
1.3 Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ.....	13
1.4 Άμεσα δρώντα από του στόματος Αντιπηκτικά.....	17

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία .....</b>	<b>24</b>
2.1 Στόχος της Ανασκόπησης .....	24
2.2 Μεθοδολογία της Μελέτης.....	26
<b>Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα .....</b>	<b>27</b>
3.1 Betrixaban .....	27
3.2 Apixaban (AGRIPPA) .....	28
3.3 Edoxaban (e - PAD).....	32
3.5 Rivaroxaban (Voyager - PAD).....	39
3.6 Rivaroxaban (COMPASS).....	47
3.7 Rivaroxaban (Rival - PAD).....	56
3.8 Μελέτη Ε΄ Χειρουργικής Κλινικής Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο.....	64
<b>Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....</b>	<b>67</b>
4.1 Διπλή Αναστολή της Αιμόστασης.....	67
4.2 Σχολιασμός αποτελεσμάτων μελέτης e - PAD.....	73
4.3 Σχολιασμός αποτελεσμάτων μελέτης (Voyager - PAD) .....	74
4.4 Σχολιασμός αποτελεσμάτων μελέτης (COMPASS).....	75

4.5	Σχολιασμός αποτελεσμάτων μελέτης (Rival - PAD).....	76
4.6	Σχολιασμός αποτελεσμάτων μελέτης Ε' Χειρουργικής Κλινικής Γ.Ν.Θ.Ιπποκράτειο .....	76
4.7	Περιορισμοί .....	79
4.8	Πρόταση Σχεδιασμού Μελέτης .....	79
4.9	Κατευθυντήριες οδηγίες LEAD.....	81
<b>Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα .....</b>		<b>83</b>
<b>Κεφάλαιο 6 Σύνοψη .....</b>		<b>85</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>		<b>86</b>
<b>Παράρτημα.....</b>		<b>89</b>
1.....		89
2.....		90
3.....		92
4.....		94
5.....		95

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

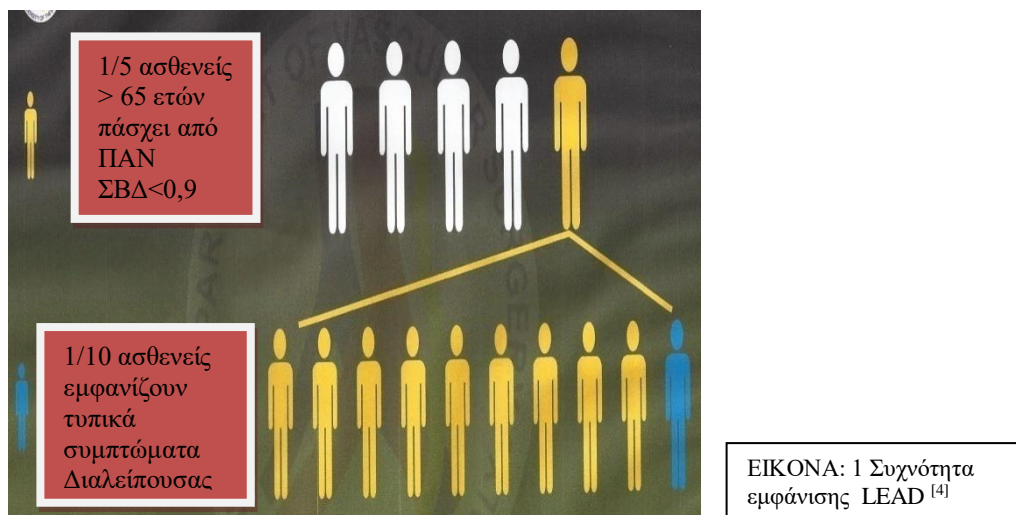
### ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας των Καρδιολόγων (ESC) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας των Αγγειοχειρουργών (ESVS) του 2017 ως Περιφερική Αγγειακή Νόσος (ΠΑΝ) - Peripheral Artery Disease - ορίζεται η νοσολογική οντότητα στην οποία η αθηρωσκληρωτική νόσος προσβάλλει τις αρτηρίες: α) των Άνω Άκρων, β) των Κάτω Άκρων, γ) της Εξωκράνιας Καρωτιδικής Μοίρας, δ) της Εξωκράνιας Σπονδυλικής Μοίρας, ε) τις Σπλαχνικές, και στ) τις Νεφρικές.

Επειδή η αθηρωσκληρωτική νόσος: α) προσβάλλει συχνότερα τις αρτηρίες των Κάτω Άκρων από ότι τις υπόλοιπες υπόμαδες της ΠΑΝ, β) εμφανίζει τη μεγαλύτερη επικινδυνότητα και γ) παρουσιάζει τη δυσμενέστερη πρόγνωση, οι κατευθυντήριες οδηγίες την διαχωρίζουν πλέον από την ΠΑΝ και την επαναπροσδιορίζουν ως μια νέα νοσολογική οντότητα με την ονομασία Αρτηριακή Νόσος των Κάτω Άκρων. Lower extremity Artery Disease (LEAD).<sup>[1]</sup>

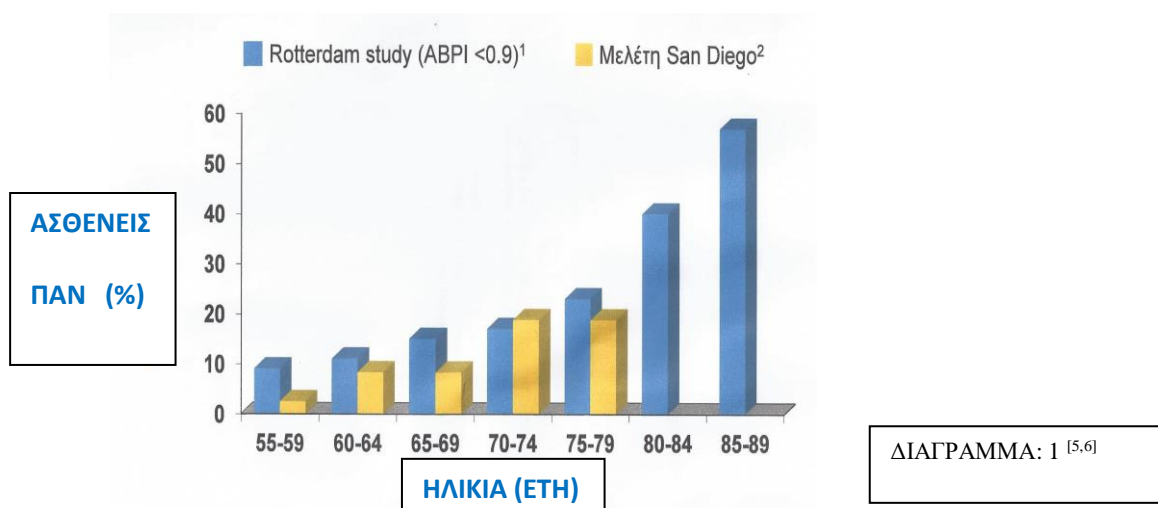
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ΠΑΝ κατέχει την τρίτη θέση παγκοσμίως ως προς την συχνότητα εμφάνισης της, μετά την Στεφανιαία Νόσο και το Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ). Οι 3 αυτές νοσολογικές οντότητες προσδιορίζουν και ταυτόχρονα απαρτίζουν την Αθηρωσκληρωτική Νόσο του Καρδιοαγγειακού συστήματος.<sup>[2]</sup>

Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως κυμαίνεται στα 202 εκατομμύρια ασθενείς ενώ στην Ευρώπη υπολογίζεται στους 40 εκατομμύρια ασθενείς.<sup>[3]</sup>





Η νόσος συνήθως εμφανίζεται στην 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής ενώ μετά την ηλικία των 65 ετών αυξάνεται εκθετικά. Στην ηλικία των 80 ετών υπολογίζεται ότι το 20 % του πληθυσμού πάσχει από ΠΑΝ. Στις αναπτυγμένες χώρες η συμπτωματική ΠΑΝ είναι συχνότερη στους άνδρες. Στα ηλικιωμένα όμως άτομα καταγράφεται εξισορρόπηση μεταξύ των δύο φύλων. Αντιθέτως στις αναπτυσσόμενες χώρες η εντόπιση είναι συχνότερη στο γυναικείο φύλο. Ο συνολικός αριθμός νοσούντων από ΠΑΝ αυξήθηκε κατά 23 % την τελευταία δεκαετία ως αποτέλεσμα της συνολικής αύξησης του πληθυσμού, της γήρανσης του πληθυσμού, της αύξησης του Σακχαρώδους Διαβήτη και του καπνίσματος στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>[3]</sup>



Η θνησιμότητα των πασχόντων από ΠΑΝ είναι 3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό της ίδιας ηλικίας. Επειδή η ΠΑΝ είναι μια χρόνια εξελικτική νόσος η οποία συσχετίζεται άμεσα με την ηλικία του ασθενούς, η τάση της νόσου είναι δυσοίωνη καθώς παγκοσμίως καταγράφεται γήρανση του πληθυσμού.<sup>[2]</sup>

Τιμή του Σφυροβραχιόνιου Αρτηριακού Δείκτη 0,90 ή μικρότερη συσχετίζεται με διπλασιασμό της εμφάνισης της Στεφανιαίας Νόσου και του θανάτου από Καρδιαγγειακά νοσήματα στην 10ετή πρόγνωση. Το 20 % των ασθενών με μέτρια Διαλείπουσα Χωλότητα στην 5ετία θα εμφανίσει επεισόδιο Εμφράγματος ή ΑΕΕ η δε θνητότητα κυμαίνεται στο 10-15 %.<sup>[3]</sup>

Η Αθηρωσκλήρωση είναι μια βραδέως εξελισσόμενη φλεγμονώδης αντίδραση κατά την οποία καταγράφονται διαταραχές σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο.

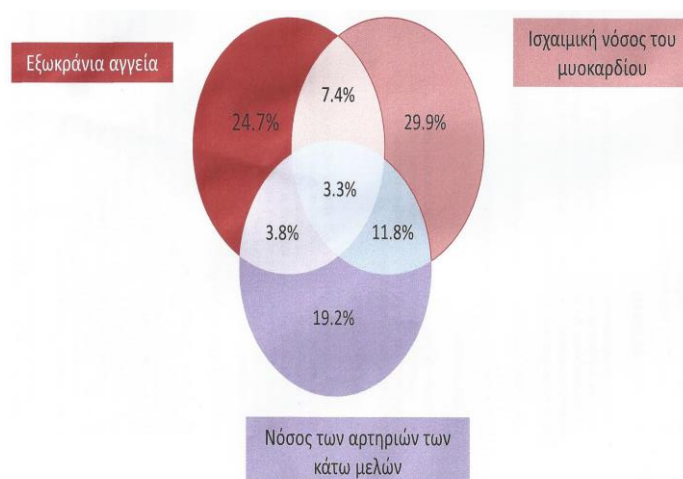
Αρχικά μόρια της LDL χοληστερόλης διαπερνούν το παθολογικό ενδοθήλιο της αρτηρίας και εισέρχονται στο έσω και μέσω χιτώνα όπου οξειδώνονται. Στο επόμενο στάδιο μονοκύτταρα ενεργοποιούνται λόγω της φλεγμονής και μεταναστεύουν στο αρτηριακό τοίχωμα. Στη συνέχεια τα μονοκύτταρα εγκολπώνονται τα οξειδωμένα μόρια της LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη τα οποία ιστολογικά προσομοιάζουν με λιπώδεις ραβδώσεις. Όταν τα αφρώδη καταλήξουν, απελευθερώνουν το λιπώδες περιεχόμενο τους και κατά αυτό τρόπο δημιουργείται ο λιπώδης πυρήνας της αθηρωματώδους πλάκας. Τελικά όσο αυξάνεται η συγκέντρωση των μορίων της LDL τόσο επιταχύνεται η διαδικασία του remodeling – στάδιο κατά το οποίο το αγγείο διατείνεται προκειμένου ο εσωτερικός αυλός να διατηρήσει σταθερή της φυσιολογική του διατομή. Όταν ξεπεραστεί αυτό το όριο η πλάκα αναπτύσσεται εντός του αυλού προκαλώντας αιμοδυναμικές διαταραχές και μείωση της ελαστικότητας του αγγείου. Λόγω της αγγειογέννησης εντός της πλάκας περιοδικά προκαλούνται ρήξεις και ταυτόχρονες επουλώσεις με τη δημιουργία νέων θρόμβων εντός της. Κατά αυτόν τον τρόπο το μέγεθος της συνεχώς αυξάνει ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η αιμάτωση περιφερικά.<sup>[7]</sup>

Η επικινδυνότητα της αθηρωματικής πλάκας προσδιορίζεται από το ποσοστό στένωσης που προκαλεί στην αρτηρία, την έκταση της αλλά και από την σύσταση της πλάκας. Πλάκες με παρουσία λιπώδους πυρήνα - μεγάλη ποσότητα εξωκυττάριου λίπους (χοληστερόλης και εστέρων χοληστερόλης) - η οποία είναι εκτεταμένη αλλά έχει σαφή όρια στον έσω χιτώνα και διαχωρίζεται από τον αυλό της αρτηρίας με την παρουσία λεπτού ινώδους ιστού - ινώδης κάψα - κυρίως από κολλαγόνο, είναι ασταθείς και ευάλωτες να ραγούν. Η ρήξη της ινώδους κάψας έχει ως αποτέλεσμα την άμεση ενεργοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού, την πρόκληση θρόμβωσης στο σημείο της ραγίσας πλάκας και την απόφραξη της αρτηρίας. Πραγματοποιείται μετατροπή της αρτηριοσκληρυνσης σε αρτηριοθρόμβωση. Η σταδιακή αύξηση της αθηρωματικής πλάκας εντός του αυλού έχει ως αποτέλεσμα την σταδιακή μείωση της ελεύθερης επιφάνειας διατομής της αρτηρίας μέσω της οποίας γίνεται η αιματική ροή. Επειδή η διαδικασία είναι χρόνια ο οργανισμός αυξάνει το παράπλευρο δίκτυο ώστε εν μέρει να αντιρροπήσει την αιματική ροή που είναι μειωμένη στην πάσχουσα αρτηρία λόγω της αθηρωματικής πλάκας.<sup>[8]</sup> Η εμφάνιση της αθηρωσκληρωτικής νόσου σε ένα σημείο του αρτηριακού δικτύου δεν αυξάνει τον κίνδυνο μόνο στο όργανο το οποίο αρδεύει αλλά αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση οποιοδήποτε

είδους Καρδιοαγγειακού νοσήματος.<sup>[1]</sup> Η Νόσος μπορεί να έχει τα χαρακτηριστικά της παναγγειοπάθειας.

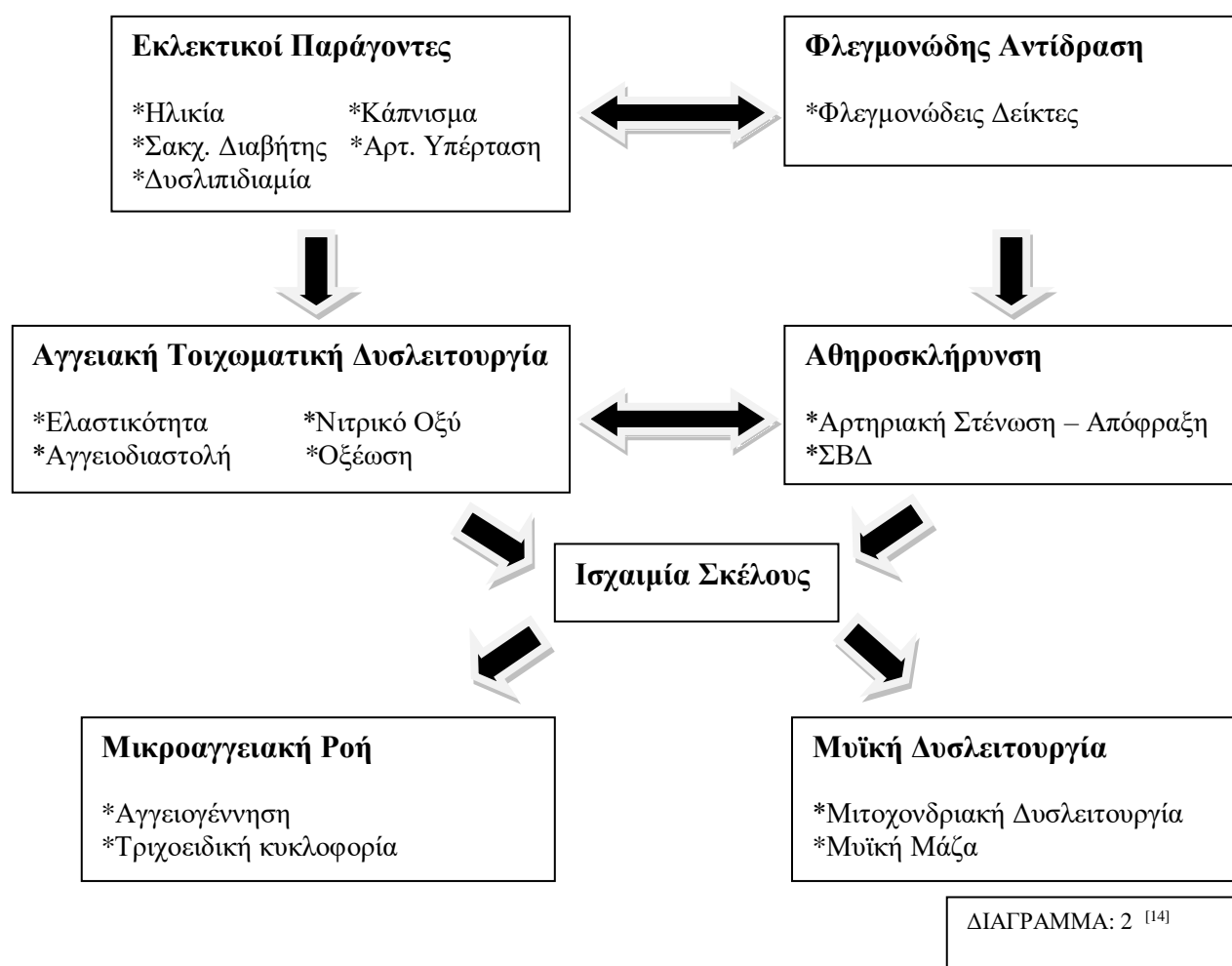
	Κίνδυνος OEM	Κίνδυνος AEE
<b>Με ΠΑΝ</b>	<b>4 x</b> μεγαλύτερος κίνδυνος <sup>4</sup>	<b>2-3 x</b> μεγαλύτερος κίνδυνος <sup>3</sup>
<b>Μετά OEM</b>	<b>5-7 x</b> μεγαλύτερος κίνδυνος <sup>1</sup> (περιλαμβάνει θάνατο)	<b>3-4 x</b> μεγαλύτερος κίνδυνος <sup>2</sup>
<b>Μετά AEE</b>	<b>2-3 x</b> μεγαλύτερος κίνδυνος <sup>2</sup> (περιλαμβάνει στηθάγχη και αιφνίδιο θάνατο)	<b>9 x</b> μεγαλύτερος κίνδυνος <sup>3</sup>

ΠΙΝΑΚΑΣ: 1 <sup>[9-12]</sup>



ΕΙΚΟΝΑ: 2 <sup>[13]</sup>

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ



Ο Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός είναι πολυπαραγοντικός καθώς περιλαμβάνει την αιμοδυναμική διαταραχή - μειωμένη αιματική ροή -, την προοδευτική μείωση της διήθησης στο επίπεδο των μυϊκών κυττάρων, τη βλάβη των μυϊκών ινών και την μείωση της οξυγόνωσης σε κυτταρικό επίπεδο. Η διαταραγμένη αρτηριακή κυκλοφορία σε μακρο και μικρο επίπεδο δημιουργεί ένα φαύλο κύκλο συνεχούς επιδείνωσης της ΠΑΝ. <sup>[15]</sup>

Η Ισχαιμία των κάτω ακρών μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε Λειτουργική και Κρίσιμη. Ως Λειτουργική ισχαιμία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η αιματική παροχή είναι φυσιολογική κατά την φάση της ηρεμίας αλλά ανεπαρκής κατά τη φάση της άσκησης με αποτέλεσμα την μη ικανοποιητική οξυγόνωση των ιστών και την εμφάνιση των συμπτωμάτων της Διαλείπουσας Χωλότητας. Ως Κρίσιμη ισχαιμία

ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η αιματική διήθηση στους ιστούς των κάτω άκρων είναι περιορισμένη ακόμη και κατά το στάδιο της ηρεμίας με αποτέλεσμα την εμφάνιση του άλγους ηρεμίας και των τροφικών αλλοιώσεων στα κάτω άκρα. Σε αυτή την περίπτωση κρίνεται απαραίτητη η άμεση επαναιμάτωση του σκέλους είτε με ανοιχτή αποκατάσταση ή κυρίως με την χρήση της ενδοαυλικής αποκατάστασης προκειμένου να αποφευχθεί ο ακρωτηριασμός του σκέλους.<sup>[8]</sup>

Οι κύριοι κλασικοί παράγοντες πρόκλησης της ΠΑΝ είναι οι ακόλουθοι:

α) Το κάπνισμα είναι ο μεγαλύτερος τροποποιούμενος παράγοντας κινδύνου.

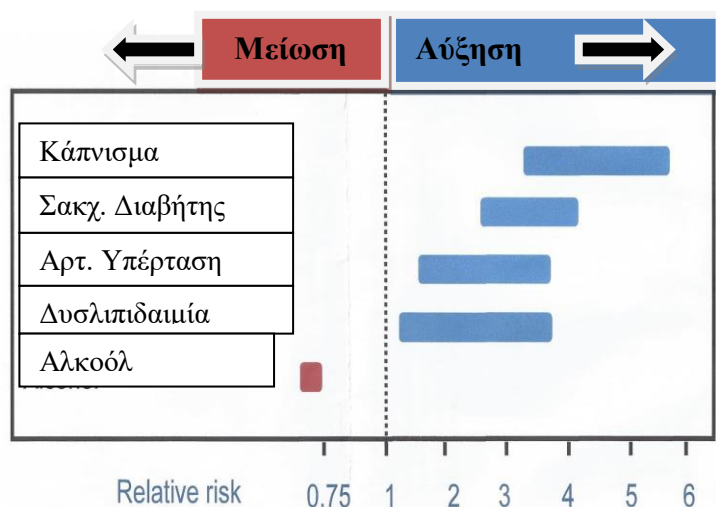
Σύμφωνα με έρευνες το 80 % των ασθενών πασχόντων από ΠΑΝ οφείλεται στο κάπνισμα. Οι καπνιστές έχουν χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με τους μη καπνιστές και ταυτόχρονα διπλασιάζεται ο κίνδυνος σε σχέση με τους μη καπνιστές να αναπτύξουν Κρίσιμη Ισχαιμία και να οδηγηθούν σε πιθανό ακρωτηριασμό.

β) Ο Σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ΠΑΝ κατά 1.5 έως 4 φορές. Προκαλεί αύξηση των καρδιοαγγειακών επεισοδίων και των πρώιμων επιπλοκών του ΠΑΝ. Ο Σακχαρώδης διαβήτης συσχετίζεται με την εμφάνιση της αρτηριοσκληρωτικής νόσου στις Κνημιαίες αρτηρίες, την Περιφερική Νευροπάθεια, την μειωμένη επουλωτική ικανότητα του οργανισμού, καταστάσεις που επιτείνουν την εμφάνιση της Γάγγραινας και οδηγούν νομοτελειακά στον ακρωτηριασμό του σκέλους. Πάνω από 50% των Διαβητικών ασθενών με συνοδή Γάγγραινα καταλήγουν σε ακρωτηριασμό.

γ) Η χρόνια αρρυθμιστή Αρτηριακή Υπέρταση προκαλεί βλάβη στο ενδοθήλιο του αγγείου ρήξη της συνέχειας αυτού και έναρξη της διαδικασίας εισόδου των λιποκυττάρων και των μακροφάγων η οποία ενεργοποιεί την αθηρωμάτωση. Η Αρτηριακή Υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ΠΑΝ κατά 2.5 έως 4 φορές σύμφωνα με την Framingham Heart μελέτη. Οι ασθενείς που πάσχουν από Αρτηριακή Υπέρταση και ΠΑΝ είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και εμφράγματος του μυοκαρδίου.

δ) Η υπερλιπιδαιμία αυξάνει κατά 2 φορές την εμφάνιση της ΠΑΝ. Η μελέτη της NHANES καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το 60 % των ασθενών πασχόντων από ΠΑΝ εμφανίζει αυξημένη συγκέντρωση της χοληστερόλης. Στην μελέτη της PARTNERS το ποσοστό κυμαινόταν στο 77 %. Η πιθανότητα εμφάνισης της ΠΑΝ αυξάνεται κατά 10 % για κάθε αύξηση της χοληστερόλης κατά 10mg/Dl.<sup>[16]</sup>

## ΚΛΑΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΝ



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ: 3 [17-19]

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΝ

### Περιορισμός των επιβαρυντικών παραγόντων

- \*Εξέλιξης της Αρτηριοσκληρωτικής νόσου
- \*Αποδυνάμωσης της Ινώδους κάψας

### Περιορισμός

- \* Δημιουργίας θρόμβου στη ραγίσα αθηρωματική πλάκα

### Αλλαγή Τρόπου Ζωής

- \*Διακοπή του Καπνίσματος
- \*Συχνή εκγύμναση
- \*Μεσογειακή Διατροφή
- \*Απώλεια Βάρους

### Συντηρητική Αντιμετώπιση

- \*Έλεγχος Λιπιδίων – Στατίνη
- \*Έλεγχος της Αρτ. Υπέρτασης - ACE inhibitors/ARBs
- \*Έλεγχος του Σακχ. Διαβήτη - Ινσουλίνη/ αντιγλυκαιμικά σκευάσματα

### Αντιθρομβωτική Αγωγή

- Μονή Αντιαιμοπεταλική αγωγή
- \*Κλοπιδογρέλη ή
- \*Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ

### Αιμορεολογική αγωγή

- \*Σιλοσταζόλη

### Επεμβατική αντιμετώπιση

- \* Διαδερμική Αγγειοπλαστική
- \* Ανοιχτή Χειρουργική αντιμετώπιση
  - ^Παράκαμψη με μόσχευμα Φλεβικό ή Συνθετικό
  - ^Ενδαρτηριακτομή
- \* Υβριδική (Συνδυασμός των 2 ανωτέρω τεχνικών)
- \* Μηχανική Θρομβεκτομή - Αθηρεκτομή

ΕΙΚΟΝΑ: 3 [1, 20,21]

Η έγκυρη διάγνωση της νόσου είναι υψίστης σημασίας όχι μόνο για τον ασθενή αλλά και για ολόκληρη την κοινωνία καθώς η τάχιστα αντιμετώπιση της, επιβραδύνει την εξέλιξη της και κυρίως αποτρέπει την επιλογή του ακρωτηριασμού ως έσχατο μέσω θεραπείας και αντιμετώπισης της.<sup>[2]</sup>

## ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

Η Διαδερμική Αγγειοπλαστική - Percutaneous Transluminar Angioplasty (PTA) - είναι μία ελάχιστα επεμβατική ενδαγγειακή τεχνική με την οποία επιτυγχάνεται η διάνοιξη της στενωμένης ή έμφρακτης αρτηρίας συνέπεια της Αθηροσκληρωτικής Νόσου.

Η ετυμολογία της λέξης προέρχεται από τη αρχαίες ελληνικές λέξεις: α) αγγείο και β) πλάσσω.

Η Τεχνική πραγματοποιείται υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο η δε αναισθησία είναι τοπική. Σύμφωνα με την μέθοδο Seldinger παρακεντείται η αρτηρία με ειδική βελόνη και προωθείται οδηγό σύρμα το οποίο διέρχεται δια του υπολειπόμενου ελευθέρου αυλού όταν πρόκειται για στένωση είτε υπενδοθηλιακά όταν πρόκειται για έμφρακτο. Επί του σύρματος προωθείται καθετήρας. Ο καθετήρας φέρει στην κορυφή του συμπτυγμένο ασκό που εκπτύσσεται παροδικά στην αθηροσκληρωτική πλάκα. Κατά αυτόν τον τρόπο η πλάκα συμπιέζεται στο τοίχωμα της αρτηρίας και αυξάνεται ο υπολειπόμενος ελεύθερος αρτηριακός αυλός.

Όταν το αγγειογραφικό αποτέλεσμα της διάνοιξης δεν είναι ικανοποιητικό (επαναστένωση ή διαχωρισμός) τοποθετείται νάρθηκας (stent) προκειμένου να διατηρηθεί η βατότητα της αρτηρίας. Η τοποθέτηση του νάρθηκα γίνεται με καθετήρα που προωθείται επί του σύρματος. Ο καθετήρας φέρει στην κορυφή του, τον νάρθηκα ο οποίος είναι συμπτυγμένος αλλά εκπτύσσεται κατά την μόνιμη τοποθέτηση του στην αρτηριοσκληρωτική πλάκα. Η χρήση και η τοποθέτηση του νάρθηκα μετονομάζει την τεχνική σε stenting Percutaneous Transluminar Angioplasty (sPTA).<sup>[22]</sup>

Η πρώτη περιγραφή της τεχνικής παρουσιάστηκε από τον επεμβατικό ακτινολόγο Charles Dotter, Αμερικανό στην καταγωγή το έτος 1964. Ο Dotter με την εφεύρεση της Αγγειοπλαστικής και της ταυτόχρονης χρήσης του νάρθηκα, άνοιξε νέους ορίζοντες στην αντιμετώπιση της ΠΑΝ. Η πρώτη εφαρμογή της τεχνικής έγινε την 16<sup>η</sup> Ιανουαρίου του 1964, σε γυναίκα ασθενή 82 ετών, πάσχουσα από Κρίσιμη Ισχαιμία με συνοδή Γάγγραινα σκέλους η οποία αρνούνταν να υποβληθεί σε ακρωτηριασμό. Η ασθενής υποβλήθηκε σε Αγγειοπλαστική με τη χρήση καθετήρα Teflon. Η Αγγειοπλαστική θεωρήθηκε επιτυχής διότι διανοίχτηκε η στενωτική αρτηρία και η επαναιμάτωση επανήλθε. Το σκέλος διασώθηκε και η ασθενής



απέφυγε τον ακρωτηριασμό.

Η Ιατρική Κοινότητα αναγνώρισε το επίτευγμα του Charles Dotter απονέμοντας του, το Βραβείο Νόμπελ της Ιατρικής το 1978 και καθιερώνοντας τον ως τον «Πατέρα της Επεμβατικής Ακτινολογίας».<sup>[23]</sup>

Στο διάβα των δεκαετιών η εξέλιξη βελτίωσε τη φύση των υλικών ταυτόχρονα όμως μείωσε το προφίλ τους. Σήμερα η PTA περιλαμβάνει τις κάτωθι επιλογές: α) τους κλασικούς εκπτυσσόμενους ασκούς, plain old balloon angioplasty (POBA), β) τους εμποτισμένους ασκούς drug-coated balloons (DCB), γ) τους νάρθηκες τύπου bare metal stents (BMS), δ) τους νάρθηκες τύπου drug-eluting stents (DES) και τέλος ε) τη συσκευή αθηρεκτομής.

**POBA** Συστήνεται για εκτεταμένες και πολυεπίπεδες πλάκες.

Η μετεγχειρητική βατότητα της τεχνικής κυμαίνεται στο 90% ενώ η όψιμη βατότητα (12 μήνες) στο 40%.

**DCB** Στη μελέτη LEVANT II η σύγκριση της αρχικής βατότητας μεταξύ του paclitaxel-coated balloon (PCB) με την PTA ήταν 65.2% έναντι 52.6%,  $p=0.02$ , χωρίς να μειονεκτεί ως προς την PTA στην ετήσια βατότητα. Ωστόσο οι επανεπεμβάσεις, οι θρομβώσεις και οι ακρωτηριασμοί δεν διέφεραν στις 2 μεθόδους.

**BMS** Οι αυτοεκπτυσσόμενοι νάρθηκες παρουσιάζουν καλύτερη βατότητα από ότι το PTA στον Μηρο-Ιγνυακό άξονα ιδίως όταν η πλάκα είναι έντονα επασβεστωμένη και δεν μπορεί να συμπιεστεί από την έκπτυξη του ασκού. Η χρήση των συγκεκριμένων νάρθηκων και στις Κνημιαίες αρτηρίες κατέδειξε ικανοποιητική βατότητα και κλινική βελτίωση πέραν του 12μήνου.

**DES** Η μελέτη ACHILLES κατέδειξε πως η χρήση του sirolimus-eluting stent (SES) είχε μεγαλύτερη μετεγχειρητική βατότητα (80.6% έναντι 58.1%;  $p=0.006$ ) σε σχέση με το PTA.

Η επιτυχία της PTA εξαρτάται από: α) το στάδιο της ΠΑΝ β) τον τύπο της βλάβης (στένωση ή απόφραξη), γ) την έκταση της βλάβης, δ) την ποιότητα της αρτηρίας, ε) τη συννοσηρότητα (Σ.Δ, Σ.Ν.), και τέλος στ) τον περιορισμό των επιβαρυντικών παραγόντων. (κάπνισμα, Σ.Δ. κ.λ.π.)

Η επιτυχία της PTA είναι μεγαλύτερη στον Αορτολαγόνιο άξονα και μειώνεται περιφερικότερα. Αυτό εξηγείται από το ότι η διάμετρος των αρτηριών μειώνεται σταδιακά προς την περιφέρεια. Μέτα-ανάλυση 6 εργασιών ανέδειξε ότι η τεχνική επιτυχία της sPTA στον Αορτολαγόνιο άξονα ήταν 96 % έναντι της PTA.

Σε έτερη μέτα-ανάλυση που αφορά τον Μηρο-Ιγνυακό άξονα, η τεχνική επιτυχία της sPTA το 12μηνο ήταν 69,8 %. [24] Στη μελέτη του 2018 ο Vossen καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η πρωτογενής και η δευτερογενής βατότητα της Επιπολής Μηριαίας αρτηρίας μετά από PTA σε ασθενείς που επιλέγηκαν να αντιμετωπιστούν με νάρθηκα ή χωρίς ήταν παρόμοιες. Παρόμοιος ήταν και ο αριθμός των επιβεβλημένων ακρωτηριασμών μεταξύ των 2 μεθόδων.<sup>[25]</sup>

Ο Bhargav σε μελέτη ανασκόπησης το 2018 ανακοινώνει ότι τα DES και τα DCB που χρησιμοποιούν τις χημικές ουσίες σιρόλιμους και πακλιταξέλη είναι οι πιο αποτελεσματικές μέθοδοι αντιμετώπισης της αθηρωμάτωσης στην Επιπολής Μηριαία Αρτηρία. Με την συγκεκριμένη μέθοδο αυξάνεται η πρωτογενής και δευτερογενής βατότητα ενώ περιορίζονται οι επανεπεμβάσεις και οι ακρωτηριασμοί.<sup>[26]</sup>

Η sPTA αποτελεί μέθοδο εκλογής αντιμετώπισης της Αθηρωμάτωσης των Κνημιαίων αρτηριών ιδίως στην Κρίσιμη Ισχαιμία. Μια πρόσφατη μέτα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών ανέδειξε ότι η χρήση των DES στις Κνημιαίες αρτηρίες σχετιζόταν με μικρό ποσοστό επαναστένωσης.<sup>[24]</sup>

Σε μελέτη του 2017 ο συγγραφέας καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ασθενείς που πάσχουν από Κρίσιμη Ισχαιμία και υποβάλλονται σε PTA των Κνημιαίων αρτηριών χωρίς τοποθέτηση νάρθηκα εμφανίζουν αρχική και δευτερογενή βατότητα 60,5% και 75% τον 1<sup>ο</sup> χρόνο, αντιστοίχως.<sup>[27]</sup>

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα μείωσης της μακροχρόνιας βατότητας μετά από PTA ή sPTA. Καθότι η επίδραση του είναι εντονότερη στις Κνημιαίες Αρτηρίες ως παράγοντας αθηρωμάτωσης, η βατότητα του αγγείου μπορεί να διατηρηθεί με τακτή παρακολούθηση του ασθενούς και επανεπέμβαση όποτε κρίνεται απαραίτητη. Παρόλα αυτά η εκδήλωση της Γάγγραινας και η επιλογή του επαπειλούμενου Ακρωτηριασμού είναι συχνότερη από ότι στους μη Διαβητικούς λόγω της περιορισμένης απορροής.<sup>[28]</sup>

Δυστυχώς διαπιστώνουμε ότι παρά την πασιφανή τεχνολογική εξέλιξη των υλικών της PTA σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρά το αρχικό επιτυχές αποτέλεσμα μετά την PTA, εμφανίζουν εκ νέου συμπτωματολογία η οποία κυμαίνεται από ήπια εικόνα Διαλείπουσας Χωλότητας έως και την εκδήλωση της Κρίσιμης Ισχαιμίας, με πιθανή απώλεια του σκέλους.

Στο σημείο αυτό παρεμβαίνει η Φαρμακολογία η οποία με τη χρήση του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως ή της Κλοπιδογρέλης βάση των οδηγιών της (ESC) και

της (ESVS) του 2017, προσπαθεί να συντηρήσει ή να επιμηκύνει χρονικά το αρχικό επιτυχές αγγειογραφικό ή κλινικό αποτέλεσμα της PTA.<sup>[1]</sup>

## ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ

Η Ιστορία τους Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως ξεκινά με τη σύνθεση και την παρασκευή του, το έτος 1899. Ιστορικές πηγές αναφέρουν πως το Σαλικυλικό Οξύ χρησιμοποιήθηκε Ιατρικά από την αρχαιότητα. Υπάρχουν ιστορικά δεδομένα χρήσης σκευασμάτων με τη μορφή δισκίων από την Ιτιά και άλλων πλουσίων σε Σαλικυλικό Οξύ βοτάνων από τους Σουμέριους και τους Αιγυπτίους.<sup>[29]</sup> Συγκεκριμένα το έτος 1500 π.Χ. γίνεται αναφορά σε Αιγυπτιακό Ιατρικό πάπυρο βότανων του Ebers, τρόπου παρασκευής και χρήσης του.<sup>[30]</sup> Το 400 π.Χ. ο Ιπποκράτης κάνει αναφορά στη χρήση εναιωρήματος Σαλικυλικού Οξέως ως αντιπυρετικό μέσο. Στον Μεσαίωνα γίνεται αναφορά για την αναλγητική δράση του εκχυλίσματος του φλοιού της Ιτιάς. Στα μέσα του 18<sup>ο</sup> αιώνα το εκχύλισμα του φλοιού Ιτιάς αναγνωρίζεται για την αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετική και αναλγητική δράση του. Το 19<sup>ο</sup> αιώνα οι φαρμακολόγοι πειραματίστηκαν και παρασκεύασαν μια ποικιλία από χημικές ουσίες συναφείς της Σαλικίνης - το ενεργό συστατικό του εκχυλίσματος του φλοιού της Ιτιάς -. Το 1853 ο χημικός Charles Frederic Gerhardt ανέμειξε το Ακετυλοχλωρίδιο με το Σαλικυλικό Νάτριο και παρασκεύασε το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ. Στα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα άλλοι Χημικοί ανακάλυψαν νέες μεθόδους πιο αποδοτικής σύνθεσης του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως. Το 1897 οι επιστήμονες της Εταιρείας Bayer ξεκίνησαν να ερευνούν τρόπους σύνθεσης του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως ώστε να έχει μειωμένη ερεθιστική δράση. Τον επόμενο χρόνο ανακάλυψαν μια νέα μέθοδο σύνθεσης του. Το 1899 η εταιρεία Bayer ονόματισε το νέο σκεύασμα Aspirin. Παγκοσμίως η χημική ουσία Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ είναι γνωστή με το ακρωνύμιο ASA (AcetylSalicylic Acid). Στη Γερμανική γλώσσα αναφέρεται ως Acetylsalicylsäure. Το δεύτερο συνθετικό της Γερμανικής λέξης Acetylsalicylsäure δηλαδή Salicylsäure είναι το βότανο Spirea ulmaria η αλλιώς Φιλιπένδουλα. Κατά αυτό τον τιμήθηκε το βότανο εκ του οποίου εξήχθη η χημική ουσία Σαλικυλικό Οξύ. Το όνομα Aspirin δημιουργήθηκε με τον εξής τρόπο: **A** - Acetylation (Ακετυλίωση), **Spir** - Salicylsäure (το βότανο Spirea Ulmaria), και **In** (κατάληξη) δόθηκε ως μια τυπική κατάληξη ιατρικού σκευάσματος η οποία να εκφέρεται ευκόλως. Επειδή όμως η Bayer φοβήθηκε μήπως το όνομα Aspirin ταυτιστεί στο κοινό με τη λέξη aspiration ελληνιστί πνιγμός εισρόφηση, προτάθηκε το όνομα Euspirin. Το πρόθεμα Eu ελληνιστί σημαίνει θετική έκβαση. Η δεύτερη ονομασία απορρίφθηκε διότι θα

σήμαινε ότι η χημική ουσία βελτιώθηκε, γεγονός που δεν ίσχυε εφόσον η χημική ουσία ήταν ήδη γνωστή χρόνια πριν.<sup>[29]</sup> Η Ασπιρίνη καταξιώθηκε παγκοσμίως λόγω της επιτυχούς δράσης της, η δε φήμη της ξεπέρασε και το όνομα της Bayer. Αντί λοιπόν να ταυτιστεί το σκεύασμα με την εταιρεία, η εταιρεία ταυτίστηκε με το σκεύασμα.

### **Φαρμακοκινητική**

Το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ απορροφάται από το ανώτερο πεπτικό σύστημα και φτάνει στο ανώτερο επίπεδο συγκέντρωσης στο πλάσμα 30 – 40 λεπτά μετά την κατάποση. Έχει διαπιστωθεί πως δόση μεγαλύτερη των 300 mg δεν αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Όταν το σκεύασμα έχει την εντερικά επικαλυμμένη μορφή ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης δράσης αυξάνεται.<sup>[31]</sup>

### **Φαρμακοδυναμική**

Το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ εμποδίζει τη σύνθεση των Προστανοειδών (Θρομβοξάνη A<sub>2</sub>, Προστακυκλίνη, και λοιπές Προσταγλανδίνες). Τα Φωσφολιπίδια της μεμβράνης με τη βοήθεια της Φωσφολιπάσης A, σχηματίζουν το Αραχιδονικό Οξύ το οποίο υπό την επίδραση της PGH- synthase/COX δημιουργεί τη Προσταγλανδίνη G<sub>2</sub> και στη συνέχεια μετατρέπεται σε Προσταγλανδίνη H<sub>2</sub>. Αυτή με τη σειρά της δίνει την Θρομβοξάνη A<sub>2</sub> και τις Προσταγλανδίνες I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, και F<sub>2a</sub>. Το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ αναστέλλει τη δράση του αιμοπεταλιακού ενζύμου PGH-synthase/COX, με την μη αναστρέψιμη ακετυλίωση της Serine 530 της COX-1 και της Serine 516 της COX-2. Το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ έχει την τάση να απενεργοποιεί 170 φορές πιο πολύ το COX-1 από ότι το COX-2. Η παρουσία του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως απενεργοποιεί πλήρως το COX-1. Το δε COX-2 μετατρέπει το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ όχι σε PGH<sub>2</sub> αλλά σε Υδροξυεικοσατετραενοϊκό Οξύ (15-R-HETE). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αδυναμία παραγωγής του PGH<sub>2</sub> το οποίο είναι ένα απαραίτητο συστατικό στην αλυσίδα παραγωγής των Προστανοειδών. Ο αντιθρομβωτικός ρόλος του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως συνίσταται στο ότι εμποδίζοντας την παραγωγή της

Θρομβοξάνης A2 σταματά την ενεργοποίηση και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο σημείο της ραγίσας πλάκας.<sup>[32]</sup>

### Χαρακτηρίστηκα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος

<i>Σκεύασμα</i>	<i>Aspirin</i>
Κατηγορία	Σαλικυλικό
Μηχανισμός Δράσης	Αναστολή του ενζύμου της Κυκλοοξυγενάσης
Οδός Χορήγησης	Στοματική Οδός
Μεταβολισμός σε δραστική μορφή	Όχι
Μεταβολισμός	Ήπαρ, αποκετυλίωση σε Σαλικυλικό Οξύ
Δέσμευση με πρωτεΐνες	66-90 %
Χρόνος Ημίσειας Ζωής	2-3 ώρες χαμηλή δόση 15 ώρες υψηλή δόση
Οδός απέκκρισης	Νεφροί
Μόνιμη απενεργοποίηση αιμοπεταλίων	Ναι
Χρόνος αποκατάστασης της αιμόστασης μετά τη διακοπή της χορήγησης.	Το 30% στις 48 ώρες 100% 8-10 μέρες

ΠΙΝΑΚΑΣ: 2 <sup>[33,34]</sup>

<b>ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ</b>	<b>ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ</b>
<b>Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο</b>	
ST- ανάσπαση	≥160mg φόρτιση, 75–150mg ημερησίως χρονίως
Non-ST ανάσπαση	≥ 160mg φόρτιση, 75–150mg ημερησίως χρονίως
<b>Διαδερμική Αγγειοπλαστική Στεφανιαίων</b>	
Πριν	160–325mg εφ' απάζ >2 ώρες πριν
Κατά τη διάρκεια	
Μετά	75–150mg ημερησίως χρονίως
Ισχαμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ)	≥160mg φόρτιση, 75–150mg ημερησίως χρονίως
<b>Ασθενείς υψηλού Καρδιοαγγειακού Κινδύνου</b>	
Ιστορικό Εμφράγματος	75–150mg ημερησίως χρονίως
Σταθερή Στεφανιαία Νόσο	75–150mg ημερησίως χρονίως
Ιστορικό Ι.Α.Ε.Ε.	75–150mg ημερησίως χρονίως ή σε συνδυασμό με Διπυριδαμόλη 200 mg x2
Π.Α.Ν.	75–150mg ημερησίως χρονίως
<b>Επεμβάσεις επαναγγείωσης</b>	
Αρτηριακή Παράκαμψη Κάτω Ακρών	75–150mg ημερησίως χρονίως
Καρωτιδική Ενδαρτηριακτομή	75–150mg ημερησίως χρονίως
Αορτο-Στεφανιαία παράκαμψη	75–150mg ημερησίως χρονίως
<b>Βαλβίδες Μυοκαρδίου</b>	
Προσθετικές Βαλβίδες	
Βιοπροσθετικές	75–150mg ημερησίως χρονίως (αντιπηκτική αγωγή το πρώτο τρίμηνο)
Μηχανικές	75–150mg ημερησίως χρονίως με αντιπηκτική αγωγή
Σακχ. Διαβήτης	75–150mg ημερησίως χρονίως
Αίμοδιάλυση	75–150mg ημερησίως χρονίως
<b>Ασθενείς μεσαίου Καρδιοαγγειακού Κινδύνου</b>	75–150mg ημερησίως χρονίως

ΠΙΝΑΚΑΣ: 3 <sup>[31]</sup>

Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ έχοντας ήδη συμπλήρωση ένα αιώνα από την επίσημη κυκλοφορία του από την Bayer συνεχίζει να θεωρείται φάρμακο εκλογής είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυαστική αγωγή (διπλή αντιαιμοπεταλιακή ή διπλή αντιθρομβωτική) για την αντιμετώπιση της Καρδιοαγγειακής Νόσου.

## **ΑΜΕΣΑ ΔΡΩΝΤΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ**

### **ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ**

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) περιλαμβάνουν 2 υποκατηγορίες σκευασμάτων: 1) τους αναστολείς του Χα παράγοντα και 2) τους αναστολείς του ΙΙα παράγοντα - χημική ουσία Dabigatran Etxilate, εμπορική ονομασία Pradaxa - .

Στην κατηγορία των Anti Χα χημικών ουσιών κυκλοφορούν παγκοσμίως 4 σκευάσματα. Η πρώτη εμπορική έγκριση δόθηκε στη χημική ουσία Rivaroxaban εμπορική ονομασία (Xarelto). Το Xarelto κυκλοφόρησε στην Ευρώπη και στον Καναδά το 2008. Το 2011 και το 2012 εγκρίθηκε αντιστοίχως στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. η κυκλοφορία της χημικής ουσίας Apixaban εμπορική ονομασία (Eliquis). Η τρίτη χημική ουσία Edoxaban εμπορική ονομασία (Lixiana, Savaysa) εγκρίθηκε στην Ιαπωνία το 2011 και στην Ευρώπη – Η.Π.Α το 2015. Τέλος το 2017 στις Η.Π.Α. εγκρίθηκε η χημική ουσία Betrixaban εμπορική ονομασία (Bevyxxa).

Έως πριν την ανακάλυψη των DOAC, η Ιατρική Επιστήμη ως αντιπηκτικά σκευάσματα με στοματική οδό χορήγησης χρησιμοποιούσε την Ασενοκουμαρόλη και την Βαρφαρίνη. Τα μειονεκτήματα αυτών των χημικών ουσιών εστιάζονταν: 1) στην ανάγκη για συχνή παρακολούθηση της συγκέντρωσης τους στο αίμα, 2) στην τακτή αναπροσαρμογή της δοσολογίας ώστε να επιτευχθεί η σωστή συγκέντρωση στο αίμα, 3) την προσθήκη και τήρηση ειδικού διαιτολογίου και 4) την αδυναμία πιστής τήρησης των 3 προηγούμενων προϋποθέσεων σε ηλικιωμένα άτομα ή άτομα που διέμεναν σε ορεινές και απομακρυσμένες περιοχές. Τα μειονεκτήματα αυτά λειτούργησαν ως κίνητρο και επιτακτική ανάγκη, ωθώντας την Ιατρική έρευνα να ανακάλυψη νέα αντιπηκτικά.

Σύμφωνα με τα σύγχρονα δεδομένα η συμμόρφωση του ασθενούς ως προς τη σωστή λήψη του σκευάσματος εξαρτάται από το πόσο απλή είναι η λήψη του και από την ταχεία δράση του. Η ανακάλυψη των DOAC λόγω της Φαρμακοκινητικής τους και της Φαρμακοδυναμικής τους, μετέτρεψαν τα άνωθεν μειονεκτήματα σε πλεονεκτήματα καθιστώντας τα, εύχρηστα και ασφαλή στην συνείδηση της Ιατρικής Κοινότητας. Επίσης πλεονεκτούν διότι έχουν άμεση δράση και άμεση απενεργοποίηση, λίγες ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με άλλα σκευάσματα και σε

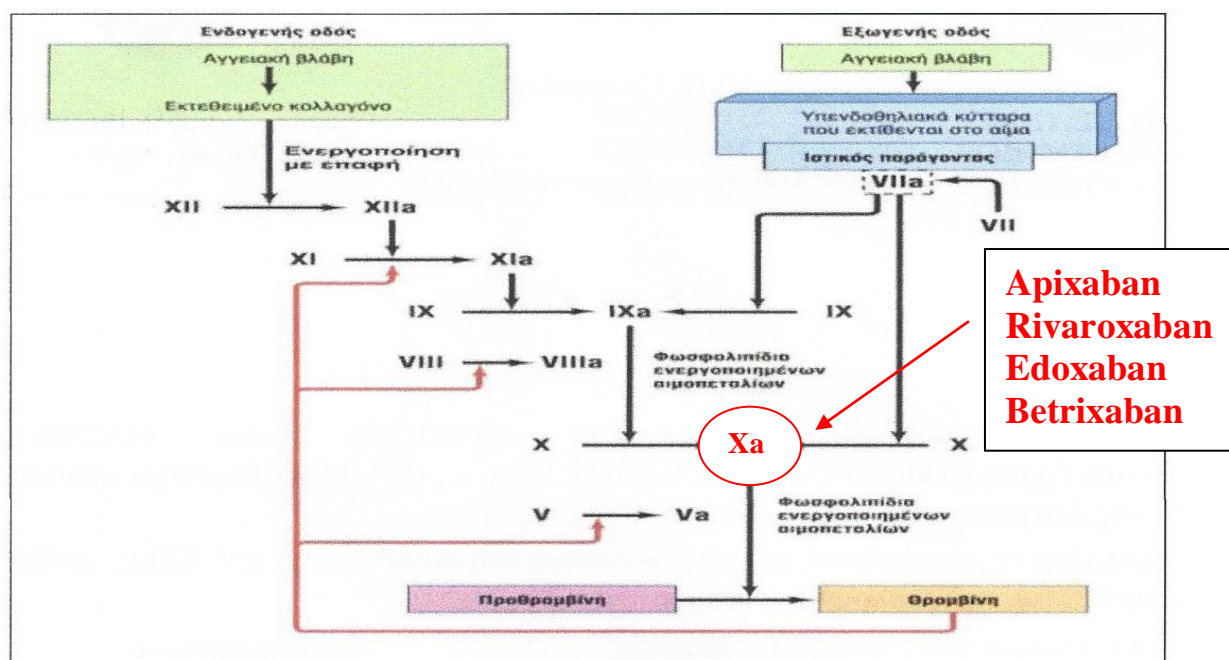


πολλές των περιπτώσεων δεν χρειάζεται μετεγχειρητικά γεφύρωση τους με Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους.

Ο πρώτος φυσικός παράγοντας antiXa ονόματι Αντιστατίνη εντοπίστηκε στους σιελογόνους αδένες της Μεξικάνικης Βδέλλας *Haementeria officinalis* το 1987. Η χημικής της σύστασης είναι πολυπεπτιδική και είναι ισχυρός αναστολέας του παράγοντα Xa. Το 1990 ανακαλύφθηκε δεύτερος αναστολέας του παράγοντα Xa ονόματι TAP, με τη μορφή πεπτιδίου στον κρότωνα (τσιμπούρι) *Ornithodoros moubata*. Η Παρασκευή των antiXa παραγόντων στηρίχτηκε στις 2 χημικές ουσίες Αντιστατίνη και TAP.

Η χημική ουσία της κατηγορίας αυτής απενεργοποιεί τον παράγοντα Xa της πήξης ο οποίος είναι ενεργή μορφή της πρωτεάσης Σερίνης. Η Σερίνη κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της πήξης μετατρέποντας την Προθρομβίνη σε Θρομβίνη. Η αναστολή του παράγοντα Xa έχει αντιθρομβωτική δράση μειώνοντας τη συγκέντρωση της θρομβίνης στην κυκλοφορία.<sup>[35]</sup>

### ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ – ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ Anti - Xa

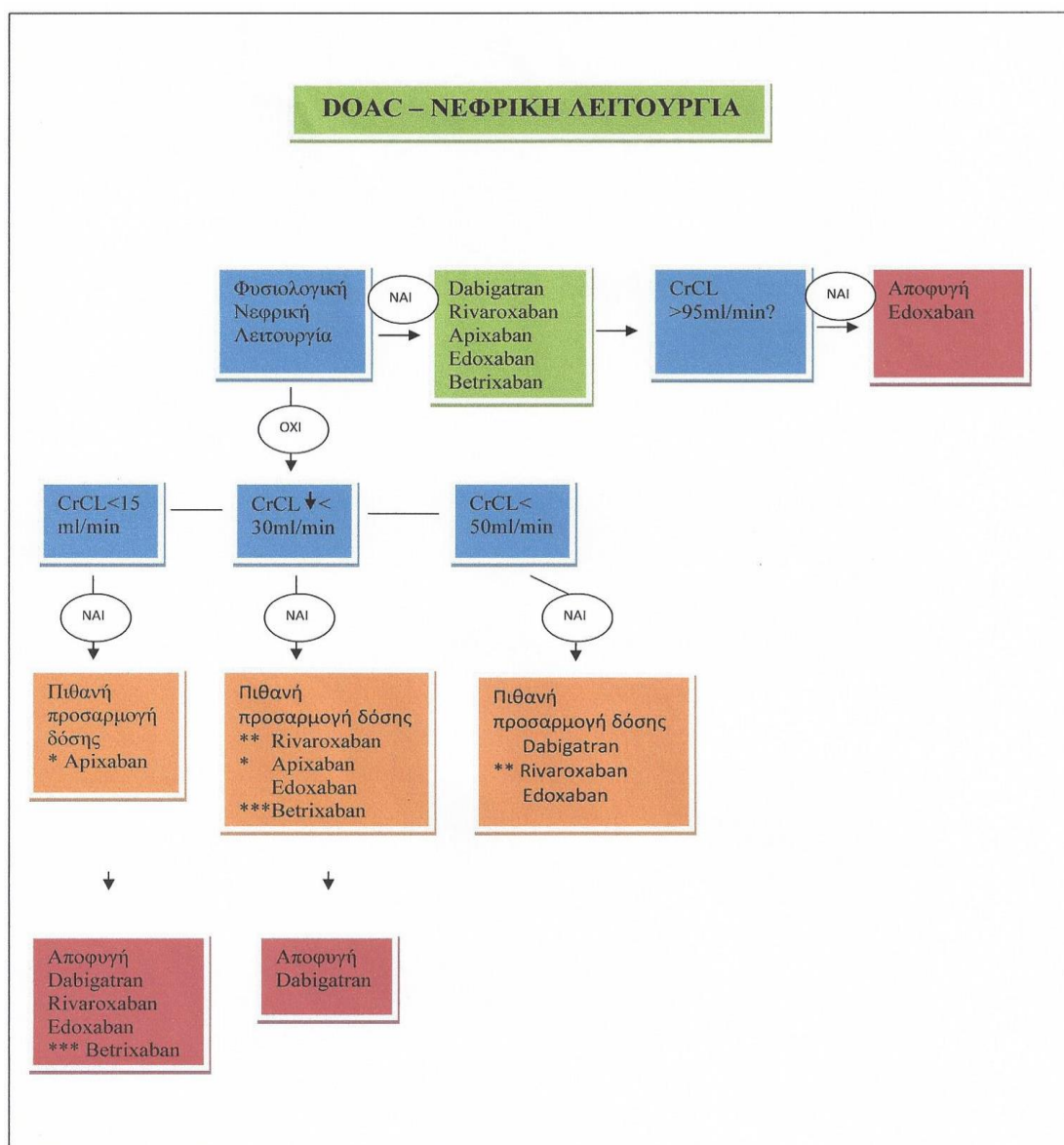


ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ: 4 <sup>[36,37]</sup>

**Πηκτικοί Παράγοντες:** I Ινωδογόνο, II Προθρομβίνη, III Θρομβοπλασίνη, IV  $\text{Ca}^{2+}$ .

V Προαελαρίνη, VII Προκονβερίνη, VIII Αντ αιμοφυλικός Παράγοντας A, IX Παράγοντας Christmas, X Παράγοντας

Stuart, **XI** Προγενέστερη Θρομβοπλαστική Πλάσματος, **XII** Παράγοντας ageman, **XIII** Παράγοντας σταθεροποίησης του Ινώδους.



\* Ρύθμιση της δόσης βάση της ηλικίας, του βάρους σώματος και της Κρεατινίνης.  
 \*\* Ρύθμιση της δόσης βάση των ενδείξεων των ασθενών  
 \*\*\* Απουσία δεδομένων προσαρμογής σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση.  
 CrCl: Cockcroft-Gault Σπειραματική Κάλυψη

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ: 5 [38]

## DOAC – ΗΠΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

DOAC	ΑΝΤΕΔΕΙΚΝΥΤΑΙ	ΧΡΗΣΗ ΜΕ ΠΡΟΣΟΧΗ	ΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ
<b>Dabigatran</b>	Child- Pugh. C	Child- Pugh. B	Child- Pugh. A
<b>Rivaroxaban</b>	Child- Pugh. B ή C	-	Child- Pugh. A
<b>Apixaban</b>	Child- Pugh. C	Child- Pugh. B	Child- Pugh. A
<b>Edoxaban</b>	Child- Pugh. C	Child- Pugh. B	Child- Pugh. A
<b>Betrixaban</b>	Child- Pugh. B ή C	-	Child- Pugh. A

Η Κατηγοριοποίηση της Ηπατικής Δυσλειτουργίας έγινε βάση της κλίμακας Child- Pugh.

ΠΙΝΑΚΑΣ: 4 <sup>[38]</sup>

## DOAC ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	ΆΛΛΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
----------------------	----------------------	------------------

Χημική Ουσία	aPTT	TT	PT	Anti- FXa επίπεδα	Συγκέντρω- ση στο πλάσμα	dTT	ECT	CBC	CMP
<b>Dabigatran</b>	X	X	X		X	X	X	X	X
<b>Rivaroxaban</b>			X	X	X			X	X
<b>Apixaban</b>			X	X	X			X	X
<b>Edoxaban</b>			X	X	X			X	X
<b>Betrixaban</b>				X	X			X	X

aPTT: Χρόνος Μερικής Θρομβοπλαστίνης, PT: Χρόνος Προθρομβίνης, TT: Χρόνος θρομβίνης, dTT: Χρόνος αραίωσης της Θρομβίνης, CBC: Γενική Αίματος, CMP: Βιοχημικός Έλεγχος, ECT: Χρόνος Πήξης της Εκαρίνης, FXa: Ενεργοποιημένος παράγοντας X <sup>[2]</sup>

ΠΙΝΑΚΑΣ: 5 <sup>[38]</sup>

## DOAC ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

	<b>Dabigatran</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Betrixaban</b>
<b>Βιοδιαθεσιμότητα</b>	3 – 7 %	50 %	62 %	* 66 % ** Σχεδόν	34 %
<b>Προφάρμακο</b>	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
<b>Σπειραματική Διήθηση</b>	80 %	27 %	50 %	35 %	11 %
<b>Ηπατικός Μεταβολισμός</b>	20 %	73 %	50 %	63 %	85 %
<b>Απορρόφηση με την τροφή</b>	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση	6 – 22 % επιπλέον	39 % επιπλέον	- 70 %
<b>Λήψη με τροφή</b>	Όχι	Όχι	Όχι	Συνιστάται	Όχι
<b>Απορρόφηση με H2B/PPI</b>	- 12 έως 30 %	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
<b>Γαστρεντερικές Διαταραχές</b>	Δυσπεψία	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
<b>Χρόνος Ημίσειας Ζωής</b>	12 – 17 h	12 h	10 – 14	^5 – 9 h ^^11 – 13 h	19 – 27 h

ΠΙΝΑΚΑΣ: 6 <sup>[39,40]</sup>

\* χωρίς τροφή, \*\* 100 % με τροφή, ^ Νέοι, ^^ Ενήλικες, h ώρες

# DOAC ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ FDA

<b>Dabigatran</b>	<b>Εγκεκριμένη Ένδειξη από τον FDA</b>
	Πρόληψη ΙΑΕΕ από Μη-Βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή
	Θεραπεία Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης & Πνευμονικής Εμβολής
	Πρόληψη υποτροπής Φλεβοθρόμβωσης & Πνευμονικής Εμβολής
	Πρόληψη Φλεβοθρόμβωσης μετά από Αρθροπλαστική Ισχίου
	<b>Μη Εγκεκριμένη Ένδειξη</b>
	Πρόληψη Φλεβοθρόμβωσης μετά από Αρθροπλαστική Γόνατος
	Πρόληψη Θρομβοεμβολής μετά από Αγγειοπλαστική Στεφανιαίων με συνοδή Μη-Βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή
<b>Rivaroxaban</b>	<b>Εγκεκριμένη Ένδειξη από τον FDA</b>
	Πρόληψη ΙΑΕΕ από Μη-Βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή
	Θεραπεία Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης & Πνευμονικής Εμβολής
	Πρόληψη υποτροπής Φλεβοθρόμβωσης & Πνευμονικής Εμβολής
	Πρόληψη Φλεβοθρόμβωσης μετά από Αρθροπλαστική Ισχύος ή Γόνατος
	Πρόληψη Φλεβοθρόμβωσης σε νοσηλεύόμενους για οξύ περιστατικό
	Πρόληψη για Μείζονα Καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο ή Π.Α.Ν.
	<b>Μη Εγκεκριμένη Ένδειξη</b>
<b>Apixaban</b>	<b>Εγκεκριμένη Ένδειξη από τον FDA</b>
	Πρόληψη ΙΑΕΕ από Μη-Βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή
	Πρόληψη Φλεβοθρόμβωσης μετά από Αρθροπλαστική Ισχύος ή Γόνατος
	Θεραπεία Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης & Πνευμονικής Εμβολής
	Πρόληψη υποτροπής Φλεβοθρόμβωσης & Πνευμονικής Εμβολής
	<b>Μη Εγκεκριμένη Ένδειξη</b>
	Θεραπεία Θρομβοπενίας εκ της Ηπαρίνης
	Πρόληψη & Θεραπεία Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης προκληθείσα από καρκίνο
<b>Edoxaban</b>	<b>Εγκεκριμένη Ένδειξη από τον FDA</b>
	Πρόληψη ΙΑΕΕ από Μη-Βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή
	Θεραπεία Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης & Πνευμονικής Εμβολής
	<b>Μη Εγκεκριμένη Ένδειξη</b>
	Πρόληψη & Θεραπεία Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης προκληθείσα από καρκίνο
	Πρόληψη Φλεβοθρόμβωσης μετά από Αρθροπλαστική Ισχύος ή Γόνατος
	Πρόληψη Θρομβοεμβολής μετά από Αγγειοπλαστική Στεφανιαίων με συνοδή Π.Α.Ν.
	<b>Μη Εγκεκριμένη Ένδειξη</b>
<b>Betrixaban</b>	<b>Εγκεκριμένη Ένδειξη από τον FDA</b>
	Πρόληψη της Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης & της Πνευμονικής Εμβολής σε ενήλικες νοσηλεύόμενους για οξύ περιστατικό

Τα άμεσα δρώντα από το στόματος αντιπηκτικά λόγω της Φαρμακοκινητικής και της Φαρμακοδυναμικής τους, εισχώρησαν δυναμικά στην Αντιπηξία. Με την πάροδο των ετών, καθιερώθηκαν ως θεραπευτικό μέσο σε μια μεγάλη ομάδα παθήσεων. Λόγω της τεράστιας επιτυχίας τους, η έρευνα χρήσης των DOAC επεκτείνεται δυναμικά στην θεραπεία, ευρύτερου φάσματος νόσων.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η Διαδερμική Αγγειοπλαστική έχει καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια ως μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση της Αθηροσκληρωτικής νόσου των Κάτω Άκρων λόγω του ότι είναι ελάχιστα επεμβατική, με μεγάλα ποσοστά τεχνικής επιτυχίας.

Δυστυχώς όμως μειονέκτημα της είναι, η εκ νέου σταδιακή εμφάνιση της διαδικασίας της επαναστένωσης η οποία με το χρόνο μειώνει την αιματική ροή στην περιφέρεια προκαλώντας την επανεμφάνιση της σημειολογίας της ΠΑΝ. Όπως έχει αναλυθεί στο κεφάλαιο: «Διαδερμική Αγγειοπλαστική», σειρά μελετών διαχρονικά έχει καταλήξει στο συμπέρασμα ότι και η βραχυπρόθεσμη αλλά κυρίως η μακροχρόνια βατότητα μειώνονται εντυπωσιακά σε συνάρτηση με το χρόνο. Στην κλινική πράξη, επαναστένωση - μετά από Αγγειοπλαστική με τη χρήση του ασκού - που προκαλεί μείωση κατά 50 % ή μεγαλύτερη του αρτηριακού αυλού χρήζει επανεπέμβασης σε 6 μήνες.<sup>[41]</sup>

Ως επαναστένωση ορίζεται η διαδικασία της επούλωσης του αρτηριακού τραυματισμού συνέπεια της Διαδερμικής Αγγειοπλαστικής.<sup>[42]</sup> Η αρχική αρτηριακή κάκωση - βλάβη λόγω της PTA προκαλεί άμεσα την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού με τη δημιουργία του θρόμβου όπως επίσης και του αμυντικού μηχανισμού με την εκδήλωση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Σε δεύτερο στάδιο δηλαδή σε 3 – 6 μήνες ενεργοποιείται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του ενδοθηλίου και των Λυών Μυϊκών Κατάρων. - Στάδιο Νεοενδοθηλιακής Υπερπλασίας -.<sup>[41]</sup>

Μελέτες έχουν καταδείξει πως το ιστολογικό υπόβαθρο της αγγειακής απάντησης μετά από PTA εξαρτάται από το μέσω που προκάλεσε τον τραυματισμό, Διαπιστώθηκε πως ο μηχανισμός επαναστένωσης μετά από τη χρήση του ασκού συνδυάζει την Νεοενδοθηλιακή Υπερπλασία και την Αγγειακή Αναδιαμόρφωση, ενώ μετά από χρήση του νάρθηκα οφείλεται κυρίως στην Νεοενδοθηλιακή Υπερπλασία.



Στην δεύτερη περίπτωση η Νεοενδοθηλιακή Υπερπλασία διαρκεί περισσότερο χρονικά κυρίως λόγω της φλεγμονώδους διαδικασίας που αναπτύσσεται στα άκρα του νάρθηκα. Η παρουσία μακροφάγων και ηωσινόφιλων είναι χαρακτηριστική στη φλεγμονώδη διαδικασία μετά την τοποθέτηση του νάρθηκα. Η εμφάνιση και η έκταση της επαναστένωσης είναι μεγαλύτερη σε Διαβητικούς.<sup>[43]</sup>

Η έρευνα τα τελευταία χρόνια έχει εστιαστεί στην εντόπιση τρόπων περιορισμού της επαναστένωσης είτε με τη χρήση υλικών με τοπική φαρμακευτική δράση ( drug-eluting stents - drug-coated balloons) ή με τη βελτίωση της από του στόματος χορηγούμενης αγωγής.

Στο πλαίσιο αυτό, δηλαδή της εύρεσης τρόπου περιορισμού της επαναστένωσης, η συγκεκριμένη Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία αποσκοπεί να μελετήσει τη δράση της συγχορήγησης του Αναστολέα του Χα παράγοντα σε συνδυασμό με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ μετά από Διαδερμική Αγγειοπλαστική των Αρτηριών των Κάτω Άκρων. Συγκεκριμένα επιδιώκει να απαντήσει στα κάτωθι ερωτήματα. Η συνδυαστική αγωγή: α) περιορίζει τα Μείζονα Αναστρέψιμα Συμβάντα του Σκέλους (MALE); β) περιορίζει τα Μείζονα Αναστρέψιμα Καρδιαγγειακά Συμβάντα (MACE); γ) ποιο δοσολογικό σχήμα κρίνεται καταλληλότερο; ε) ποιο είναι το χρονικό εύρος της χορήγησης; στ) υπάρχει αιμορραγικός κίνδυνος;



## **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η έρευνα εύρεσης δεδομένων που αφορούσαν την αντιμετώπιση της διαδικασίας της επαναστένωσης μετά από τη Διαδερμική Αγγειοπλαστική των αρτηριών των Κάτω Άκρων με την συγχορήγηση Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως με τον Αναστολέα του Χα παράγοντα, εστιάστηκε σε 3 τομείς:

**α)** Ως βάση δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το Pubmed και το Medline. Συνελέγησαν άρθρα αγγλόφωνα.

Λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση συναφών άρθρων ήταν οι ακόλουθες: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban και Betrixaban. Εκάστη από αυτές, συνδυάστηκε με τις ακόλουθες προτάσεις 1) plus Acetylsalicylic Acid in Peripheral Artery Disease, 2) plus Acetylsalicylic Acid in Lower Extremity Artery Disease, 3) plus Acetylsalicylic Acid in PAD, 4) plus Acetylsalicylic Acid in LEAD, 5) plus Acetylsalicylic Acid after Percutaneous Transluminal Angioplasty, 6) plus Acetylsalicylic Acid for secondary prevention of Peripheral Artery Disease, 7) plus Aspirin in Peripheral Artery Disease.

**β)** Αναζήτηση των εγχειριδίων χρήσης ή των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των αντιστοιχών εμπορικών σκευασμάτων: Xarelto, Apixaban, Lixiana και Bevyxxa.

**γ)** Αναζήτηση δεδομένων κατόπιν επικοινωνίας με τις αντίστοιχες παρασκευάστριες Φαρμακευτικές Εταιρίες: Bayer, Pfizer, Daiichi Sankyo και Alexion - Portola Pharmaceuticals.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### **Betrixaban:**

α) Ο βιβλιογραφικός έλεγχος δεν εντόπισε συναφή άρθρα ως προς το θέμα της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας.

β) Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, του εμπορικού σκευάσματος BEVYXXA - δραστική ουσία Betrixaban - 2017.

### **Θεραπευτική Ένδειξη:**

Προφύλαξη της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) σε ενήλικες που νοσηλεύονται για Οξεία νόσο και εμφανίζουν κίνδυνο εκδήλωσης της VTE εξ αιτίας του μέτριου ή του σοβαρού βαθμού ακινητοποίησης τους ή άλλων εκλυτικών παραγόντων της VTE.

### **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφύλαξη κατά τη χρήση:**

#### **Κίνδυνος αιμορραγίας:**

Η συγχορήγηση του, με σκευάσματα που επηρεάζουν την αιμόσταση αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

#### **Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα:**

Η συγχορήγηση του, με αντιαιμοπεταλιακά, ή με αντιπηκτικά ή με θρομβολυτικά σκευάσματα, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης της αιμορραγίας. Συνιστάται άμεση διερεύνηση των συμπτωμάτων της αιμορραγίας αν ο ασθενής αναφέρει ταυτόχρονα λήψη με αντιαιμοπεταλιακά, ή με αντιπηκτικά, ή με θρομβολυτικά ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα (ΜΣΑΦ).<sup>[40]</sup>

γ) Η απαντητική επιστολή της εταιρίας Portola Pharmaceuticals ως προς το θέμα της Διπλωματικής Εργασίας, αναφέρει ξεκάθαρα ότι: Η εταιρία Portola Pharmaceuticals δεν διαθέτει βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με το θέμα. Επιπρόσθετα τονίζει ότι η εταιρεία κατόπιν δίκια της πρωτοβουλίας, την 1<sup>η</sup> Ιουνίου του 2020 αποφάσισε να αποσύρει το σκεύασμα από την αγορά. [Παράρτημα 1]

**Apixaban:**

α) Ο βιβλιογραφικός έλεγχος εντόπισε τη μελέτη:

**AGRIPPA**

**Τίτλος:**

Η Αποτελεσματικότητα και η Ασφάλεια της Απιξαμπάνης στην μείωση της Επαναστένωσης και των Ακρωτηριασμών σε ασθενείς με Κρίσιμη Ισχαιμία οι οποίοι υποβάλλονται σε PTA των Κνημιαίων αρτηριών.

**Έναρξη:**

Ιανουάριος 2020

**Χαρακτηριστικά:**

Πολυκεντρική, διπλή παράλληλη, τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική.

**Κριτήρια εισόδου στη μελέτη:**

- \* Ηλικία > 18 ετών
- \* Αρνητικό test κύησης
- \* PTA Κνημιαίων αρτηριών ή όχι αποκλειστικά
- \* Ιστικό έλλειμμα. (Rutherford 5).
- \* Στένωση > 70 % ή απόφραξη όλων των Κνημιαίων αρτηριών συμπεριλαμβανομένου ή όχι του Κνημοπερονιαίου άξονα.
- \* Μία ή περισσότερες βατές αρτηρίες του πελματιαίου τόξου.
- \* Συγκατάθεση του ασθενούς.

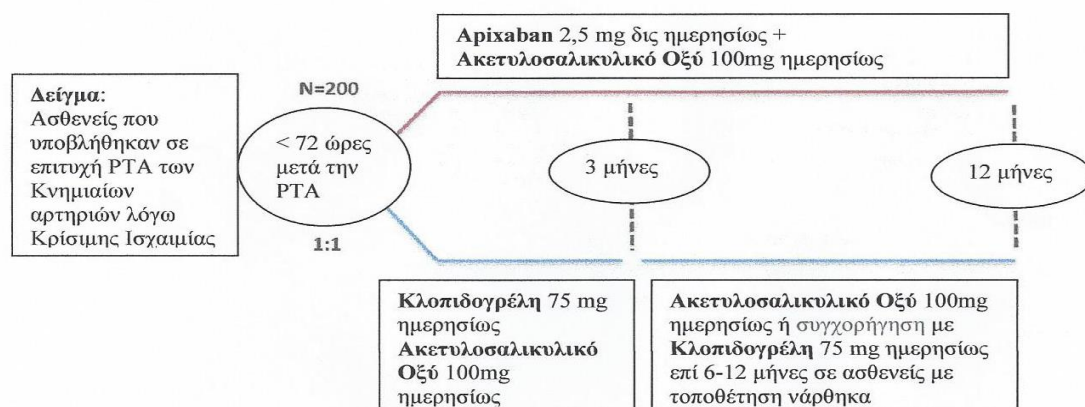
**Κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη:**

- \* Προσδόκιμο λιγότερο του έτους
- \* Στένωση στη Μηριαία και στην Ιγνυακή αρτηρία TASC II C and D μετά από διαγνωστική αγγειογραφία > 30 % σε σχέση με τις αρτηρίες εισροής (Λαγόνια, Μηριαία και Ιγνυακή αρτηρία).
- \* Αλλεργία ή αντένδειξη στην Απιξαμπάνη, ή στη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.
- \* Σπειραματική διήθηση < 30 %.

- \* Σχεδιασμός για μείζονα ακρωτηριασμό πριν την PTA
- \* Ανεύρυσμα Μηριαίας ή Ιγνυακής αρτηρίας.
- \* Προηγηθέν Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Έμφραγμα μυοκαρδίου ή Οξύ Στεφανιαίο Επεισόδιο το τελευταίο έτος.
- \* Υβριδικές τεχνικές (Ανοιχτή – Ενδοαυλική).
- \* Χρήση Ινωδολυτικών κατά την PTA ή τις τελευταίες 10 μέρες.
- \* Αιμορραγία ή μεγάλο αιμάτωμα στο σημείο της παρακέντησης.
- \* Ιστορικό HIV ή ηπατοπάθειας (οξεία ή χρόνια), εθισμός σε φάρμακα ή αλκοόλ το τελευταίο χρόνο.
- \* Λήψη σκευασμάτων αναστολής του CYP 3A4 κυτόχρωμα και P - γλυκοπρωτεΐνη.
- \* Αιμοπετάλια  $< 100 \times 10^9/L$ , INR  $> 1.5$ , ιστορικό ή συνθήκη αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου το τελευταίο μήνα.
- \* Γαστρορραγία τον τελευταίο εξάμηνο, ενδοφθάλμια, ενδονωτιαία ή ενδοαρθρική αιμορραγία. Αρτηριοφλεβική δυσπλασία, εγκεφαλικό ανεύρυσμα, αρρυθμιστη Αρτηριακή Υπέρταση.

#### Πρωτόκολλο:

Ένταξη 200 ασθενών, 72 ώρες μετά από επιτυχή PTA των Κνημιαίων Αρτηριών λόγω Κρίσιμης Ισχαιμίας. Οι ασθενείς τυχαιοποιημένα θα χωριστούν σε 2 ομάδες . Η πρώτη ομάδα θα λάβει Αrixaban 2,5mg δις ημερησίως με συγχορήγηση Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος 100mg ημερησίως επί 12 μήνες ενώ η ομάδα ελέγχου θα λάβει Κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως τους πρώτους 3 μήνες ή το πρώτο 12μηνο αν έχει γίνει τοποθέτηση νάρθηκα με συγχορήγηση Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος 100mg ημερησίως επί 12 μήνες.<sup>[44]</sup>



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ: 6 <sup>[45]</sup>

Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας:

Πρωτογενή Έκβαση:

- \* Επαναστένωση μετά από PTA των Κνημιαίων αρτηριών. Χρονικό διάστημα εντός 12 μηνών.
- \* Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμός (άνωθεν του γόνατος). Χρονικό διάστημα εντός 12 μηνών.
- \* Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση βάση της κλινικής κατάστασης. Χρονικό διάστημα εντός 12 μηνών.
- \* Μείζονα Καρδιαγγειακά επεισόδια εντός 12 μηνών από την PTA. (Εμφραγμα μυοκαρδίου, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και Καρδιοαγγειακός θάνατος).

Δευτερογενή Έκβαση:

- \* Καταγραφή και έλεγχος της εμφάνισης της μείζονος κλινικής αιμορραγίας ως προς τη Μη Μείζονα Κλινική Αιμορραγία, κατά ISTH (Παγκόσμια Εταιρία Θρόμβωσης και Αιμόστασης), εντός 12 μηνών από την PTA.
- \* Χρόνος επούλωσης εντός 12 μηνών από την PTA

Χρόνος ολοκλήρωσης της μελέτης:

Μάιος 2022.<sup>[44]</sup>

β) Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, του εμπορικού σκευάσματος ELIQUIS - δραστική ουσία Apixaban - 2021

Θεραπευτικές Ενδείξεις:

*Apixaban 2,5 mg* Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατου.

Πρόληψη επανεμφάνισης της Εν τω Βαθει Φλεβοθρόμβωσης και της Πνευμονικής Εμβολής.

*Apixaban 5 mg* Πρόληψη του Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου και της Αθηροεμβολής σε ενήλικους ασθενούς πάσχοντες από Κολπική Μαρμαρυγή μη

Βαλβιδικής αιτιολογίας.

Θεραπεία της Εν τω Βαθει Φλεβοθρόμβωσης και της Πνευμονικής Εμβολής.

Πρόληψη επανεμφάνισης της Εν τω Βαθει Φλεβοθρόμβωσης και της Πνευμονικής Εμβολής.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφύλαξη κατά τη χρήση:

Κίνδυνος αιμορραγίας:

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Eliquis πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας.

Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα:

Το Eliquis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος) καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν συστήνεται, η συγχωρήγηση του Eliquis με άλλους αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων ή άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες. Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς βρίσκονται υπό ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά. π.χ. Ενοξαπαρίνη.<sup>[46,47]</sup>

γ) Η απαντητική επιστολή της εταιρίας Pfizer ως προς το θέμα της Διπλωματικής Εργασίας, αναφέρει ξεκάθαρα ότι: Η εταιρία Pfizer δεν προτείνει ούτε συνιστά την χορήγηση του Eliquis πλην των νόσων στις οποίες έχει ένδειξη. Ότι αφορά πιο συγκεκριμένα την συγχωρήγηση του Apixaban με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ στην θεραπεία της ΠΑΝ, η εταιρεία αναφέρει κατηγορηματικά ότι το Eliquis δεν έχει ένδειξη. Τέλος αναφέρει ότι αναμένει τα αποτελέσματα της μελέτης AGRIPPA, επισυνάπτοντας συναφές άρθρο<sup>[45]</sup> ως προς τη μελέτη και άρθρο παρουσίασης μετά ανάλυσης.<sup>[48]</sup> [Παράρτημα 2]

### **Edoxaban:**

α) Ο βιβλιογραφικός έλεγχος εντόπισε τη μελέτη:

### **ePAD**

#### Τίτλος:

Η επίδραση της Εντοξαμπάνης ή της Κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό έκαστη με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ στη διατήρηση της βατότητας, του Μηρογνυακού άξονα μετά από PTA, σε ασθενείς με ΠΑΝ.

#### Εναρξη:

Φεβρουάριος 2013

#### Χαρακτηριστικά:

Πολυκεντρική, διπλή παράλληλη, τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική.

#### Κριτήρια εισόδου στη μελέτη:

- \* Ενήλικες (Άνδρας ή γυναίκα)
- \* Κατηγορία κατά Rutherford 2 - 5. Απουσία έλκους στη πτέρνα ή έκθεση τένοντα ή οστού.
- \* Αθηρωματική πλάκα στην Επιτολή Μηριαία ή στο άνω τριτημόριο της Ιγνυακής αρτηρίας έως 3 cm από τον έσω κόνδυλο του Μηριαίου οστού, προκαλούσα στένωση  $\geq 50\%$  ή απόφραξη.
- \* Τουλάχιστον μία Κνημιαία αρτηρία βατή έως τον άκρο πόδα είτε με PTA είτε όχι.
- \* Επιτυχής PTA εννοείται όταν ο αγγειογραφικός έλεγχος αναδείξει υπολειπόμενη στένωση  $\leq 30\%$  και απουσία διαταραχής στη ροή που προκαλείται λόγω διαχωρισμού.
- \* Ικανοποιητική αιμόσταση στο σημείο της παρακέντησης κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου.
- \* Συγκατάθεση του ασθενούς

#### Κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη:

- \* Αντένδειξη στην Εντοξαμπάνη, ή στη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.
- \* Σπειραματική διήθηση  $< 30\%$ .

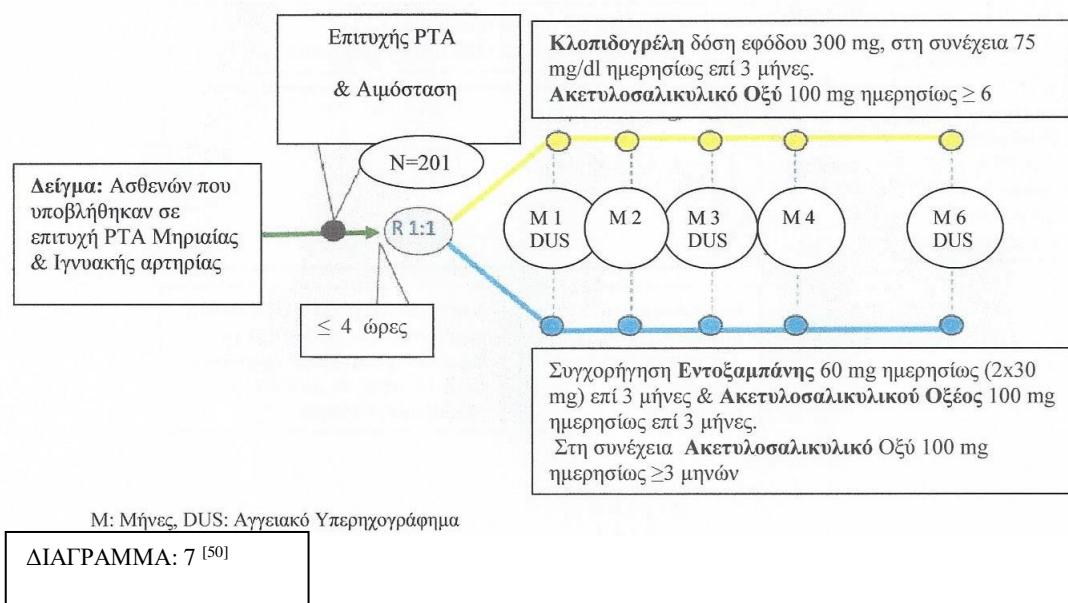
- \* Χρήση θρομβολυτικών σκευασμάτων
- \* Εξαγγείωση ή εγγύς εμβολισμός
- \* Μη ανεκτικότητα στην Κλοπιδογρέλη ή στο Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ.
- \* Απορρυθμισμένη Αρτηριακή Πίεση. Συστολική Πίεση >170 mm Hg ή Διαστολική Πίεση >100 mm Hg παρά τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής.
- \* Ανεύρυσμα Μηριαίας ή Ιγνυακής αρτηρίας.
- \* Ενεργός αιμορραγία ή γνωστός υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος ή ιστορικό ενδοκράνιας, ενδοφθάλμιας, ενδονωτιαίας, οπισθοπεριτοναϊκής ή ενδοαρθρικής αιμορραγίας.
- \* Εμφανής αιμορραγία πεπτικού συστήματος ή ενεργό έλκος εντός του τελευταίου έτους.
- \* Λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής ή προεγχειρητική δόση φόρτωσης Κλοπιδογρέλης ή άλλου P2Y<sub>12</sub> ανταγωνιστή.
- \* Λήψη Σιλοσταζόλης εντός 24 ωρών από την τυχαιοποίηση.
- \* Λήψη Ινωδολυτικών παραγόντων ή ΜΣΑΦ είτε από την στοματική οδό είτε παρεντερικά πάνω από ένα μήνα ή P - γλυκοπρωτεϊνής αναστολείς.
- \* Προηγηθέν Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Έμφραγμα μυοκαρδίου ή Οξύ Στεφανιαίο Επεισόδιο το τελευταίο τρίμηνο.
- \* Χρόνια Ηπατική νόσο SGOT ή SGPT  $\geq 2 \times$  επί του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου. Ολική Χολερυθρίνη  $\geq 1,5 \times$  επί του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου.
- \* Ασθενείς με σύνδρομο Gilbert ίσως μπορούν να συμπεριληφθούν στη μελέτη.
- \* Ιστορικό: Θετικό τεστ στο B αντιγόνο ή στο C αντίσωμα της Ηπατίτιδας.
- \* Ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα ή τοποθετήθηκε συσκευή στα πλαίσια πειραματικής μελέτης 30 μέρες πριν την τυχαιοποίηση ή πρόκειται να λάβουν κατά την διάρκεια της μελέτης.
- \* Ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στη μελέτη της Εντοξαμπάνης. (DU-176b)
- \* Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που ενδέχεται να τεκνοποιήσουν.

#### Πρωτόκολλο:

Ένταξη 200 ασθενών, 4 ώρες μετά από επιτυχή PTA ( $\pm$  τοποθέτηση νάρθηκα) της Κοινής, της Επιπολής Μηριαίας και της Ιγνυακής αρτηρίας. Οι ασθενείς τυχαιοποιημένα θα χωριστούν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα συγχορηγήθηκε Εντοξαμπάνη 60 mg ημερησίως και Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100mg ημερησίως επί 3



μήνες. Τους επόμενους 3 μήνες χορηγήθηκε Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100mg ημερησίως. Στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε Κλοπιδογρέλη δόση εφόδου 300 mg και στη συνέχεια συγχωρηγήθηκε Κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως και Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100mg ημερησίως επί 3 μήνες. Τους επόμενους 3 μήνες χορηγήθηκε Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100mg ημερησίως.<sup>[49]</sup>



Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας:

Πρωτογενή Έκβαση - Συμπεράσματα:

- 1) Ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν κλινική εικόνα μείζονος αιμορραγίας ή μη μείζονα αιμορραγία. Χρονικό διάστημα 3 μηνών.
- 2) Ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επαναστένωση ή έμφρακτο. Χρονικό διάστημα 6 μηνών.

Δευτερογενή Έκβαση - Συμπεράσματα:

- 1) Ποσοστό των ασθενών με μείζονα ή μη μείζονα ή ελάσσονα αιμορραγία. Χρονικό διάστημα 3 μηνών.
- 2) Ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μείζονα αναστρέψιμα επεισόδια εντός των 6 μηνών ή αναστρέψιμες μεταβολές σε κλινικές ή εργαστηριακές παραμέτρους.
- 3) Αριθμός ασθενών που εμφάνισε μείζονα αναστρέψιμα καρδιοαγγειακά επεισόδια. Δηλαδή μη θανατηφόρο έμφραγμα, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό και καρδιοαγγειακό

θάνατο. Χρονικό διάστημα 6 μηνών.

4) Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό. Χρονικό διάστημα 6 μηνών.

Χρόνος ολοκλήρωσης της μελέτης:

Δεκέμβριος 2014<sup>[49]</sup>

### ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Αιμορραγία	Κλοπιδογρέλη (n=101) α	Εντοξαμπάνη (n=100) α	Διάφορα στη θεραπεία % β	Εντοξαμπάνη/ Κλοπιδογρέλη RR β
<b>TIMI σταδιοποίηση (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στο σημείο της παρακέντησης)</b>				
Μείζων	2 (2.0) [0.2 έως 7.0]	0 (0.0) [—]	-	-
Απειλητική για τη ζωή γ	2 (2.0) [0.2 έως 7.0]	0 (0.0) [—]	-	-
Οποιαδήποτε	9 (8.9) [4.2 έως 16.2]	5 (5.0) [1.6 έως 11.3]	-3.9 [-10.9 έως 3.1]	0.56 [0.19 έως 1.62]
<b>TIMI σταδιοποίηση (εξαιρουμένης της αιμορραγίας στο σημείο της παρακέντησης)</b>				
Μείζων	2 (2.0) [0.2 έως 7.0]	0 (0.0) [—]	-	-
Απειλητική για τη ζωή γ	2 (2.0) [0.2 έως 7.0]	0 (0.0) [—]	-	-
Οποιαδήποτε	7 (6.9) [2.8 έως 13.8]	2 (2.0) [0.2 έως 7.0]	-4.9 [-10.6 έως 0.7]	0.29 [0.06 έως 1.36]
<b>ISTH σταδιοποίηση (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στο σημείο της παρακέντησης)</b>				
Μείζων/CRNM	8 (7.9) [3.5 έως 15.0]	11 (11.0) [5.6 έως 18.8]	3.1 [-5.0 έως 11.2]	1.39 [0.58 έως 3.31]
Μείζων	5 (5.0) [1.6 έως 11.2]	1 (1.0) [0.0 έως 5.4]	-4.0 [-8.6 έως 0.7]	0.20 [0.02 έως 1.70]
Απειλητική για τη ζωή γ	2 (2.0) [0.2 έως 7.0]	1 (1.0) [0.0 έως 5.4]	-	-
Οποιαδήποτε	28 (27.7) [19.3 έως 37.5]	30 (30.0) [21.2 έως 40.0]	2.3 [-10.2 έως 14.8]	1.08 [0.70 έως 1.67]

ISTH σταδιοποίηση (εξαιρουμένης της αιμορραγίας στο σημείο της παρακέντησης)				
<b>Μείζων/CRNM</b>	6 (5.9) [2.2 έως 12.5]	6 (6.0) [2.2 έως 12.6]	0.1 [-6.5 έως 6.6]	1.01 [0.34 έως 3.03]
<b>Μείζων</b>	4 (4.0) [1.1 έως 9.8]	1 (1.0) [0.0 έως 5.4]	-	-
<b>Απειλητική για τη ζωή γ</b>	2 (2.0) [0.2 έως 7.0]	1 (1.0) [0.0 έως 5.4]	-	-
<b>Οποιαδήποτε</b>	23 (22.8) [15.0 έως 32.2]	25 (25.0) [16.9 έως 34.7]	2.2 [-9.6 έως 14.0]	1.10 [0.67 έως 1.80]

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης, CRNM: κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία, ISTH: Παγκόσμια Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης, RR: Σχετικό Ρίσκο, TIMI: Θρομβόλυση στο Έμφραγμα Μυοκαρδίου.

α Τα δεδομένα υπολογίζονται επί της εκατό. [ακριβή Διωνυμικής κατανομής 95% CI].

β Το 95 % του Διαστήματος Εμπιστοσύνης στις παρενθέσεις υπολογίζεται βάση της φυσιολογικής προσέγγισης της Διωνυμικής κατανομής.

γ Αιμορραγία ενδοκράνια ή αιμοδυναμική αστάθεια.

ΠΙΝΑΚΑΣ: 8 <sup>[51]</sup>

## ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

	<b>Κλοπιδογρέλη α</b>	<b>Εντοξαμπάνη α</b>	<b>Σχετικό Ρίσκο RR β</b>
<b>Επαναστένωση/Επανεμφραξη γ</b>	33/95 (34.7) [25.3 έως 45.2]	29/94 (30.9) [21.7 έως 41.2]	0.89 [0.59 έως 1.34]
<b>Επαναστένωση/Επανεμφραξη /TLR γ</b>	39/97 (40.2) [30.4 έως 50.7]	32/95 (33.7) [24.3 έως 44.1]	0.82 [0.53 έως 1.18] δ
<b>Επαναστένωση/Επανεμφραξη /TLR/Ακρωτηριασμός γ</b>	40/97 (41.2) [31.3 έως 51.7]	32/95 (33.7) [24.3 έως 44.1]	0.82 [0.56 έως 1.18]
<b>Επαναστένωση/Επανεμφραξη /TLR/Ακρωτηριασμός/MACE γ</b>	41/97 (42.3) [32.3 έως 52.7]	32/95 (33.7) [24.3 έως 44.1]	0.80 [0.55 έως 1.15]
<b>TLR</b>	10/101 (9.9) [4.8 έως 17.5]	11/100 (11.0) [5.6 έως 18.8]	1.11 [0.49 έως 2.50]
<b>Ακρωτηριασμός</b>	4/101 (4.0)	1/100 (1.0)	
<b>MACE</b>	1/101 (1.0)	3/100 (3.0)	
<b>Εμφραγμα Μυοκαρδίου</b>	1/101 (1.0)	2/100 (2.0)	
<b>Εγκεφαλικό</b>	0	1/100 (1.0)	
<b>Καρδιαγγειακός Θάνατος</b>	0	2/100 (2.0)	
<b>Συνολική Θνητότητα</b>	0	3/100 (3.0)	

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης, MACE: Μείζονα Αναστρέψιμα Καρδιαγγειακά Επεισόδια, TLR: Επανεπάμβαση στο σημείο της βλάβης.

α Τα δεδομένα υπολογίζονται επί της εκατό. [ακριβή Διωνυμικής κατανομής 95% CI].

β Το 95 % του Διαστήματος Εμπιστοσύνης στις παρενθέσεις υπολογίζεται βάση της φυσιολογικής προσέγγισης της Διωνυμικής

ΠΙΝΑΚΑΣ: 9 <sup>[51]</sup>

κατανομή.

γ Βασισμένα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειακό υπερηχογράφημα

δ Το Σχετικό Ρίσκο και το Διάστημα Εμπιστοσύνης υπολογίζονται βάση λογιστικής ανάλυσης της θεραπείας, της προσαρμοζόμενης δόσης και της τοποθέτησης του νάρθηκα. [51]

β) Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, του εμπορικού σκευάσματος LIXIANA/ SAVAYSA-δραστική ουσία Endoxaban - 2015.

#### Θεραπευτική Ενδειξη:

Πρόληψη πρόκλησης Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου με μη Βαλβιδική Κολπική Μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους εκλυτικούς παράγοντες (Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια, Αρτηριακή Υπέρταση, ηλικία  $\geq 75$  ετών, Σακχαρώδης Διαβήτης, Ιστορικό: Παροδικού Εγκεφαλικού ή Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου)

Θεραπεία της Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης και της Πνευμονικής Εμβολής.

Πρόληψη υποτροπής της Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης και της Πνευμονικής Εμβολής.

#### Ειδικές προειδοποιήσεις και προφύλαξη κατά τη χρήση:

##### Κίνδυνος αιμορραγίας:

LIXIANA Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση ασθενών με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο όπως οι ηλικιωμένοι οι οποίοι ήδη λαμβάνουν το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ και διακοπή του σε ενδεχόμενη σοβαρή αιμορραγία.<sup>[52]</sup>

SAVAYSA Η συγχορήγηση του, με σκευάσματα που επηρεάζουν την αιμόσταση αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο όπως το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ.<sup>[53]</sup>

##### Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα:

LIXIANA Η συγχορήγηση του με Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 325 mg δεν συνιστάται. Μπορεί να συνταγογραφηθεί με Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ  $\leq 100$  mg.<sup>[52]</sup>

SAVAYSA Σε κλινικές μελέτες η συγχορήγηση Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως  $\leq 100$  mg ημερισίως αύξησε τις κλινικά σημαντικές αιμορραγίες. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν τον άνωθεν συνδυασμό.<sup>[53]</sup>

γ) Η απαντητική επιστολή της παρασκευάστριας εταιρίας Daichi-Sakyo ως προς το θέμα της Διπλωματικής Εργασίας, αναφέρει ξεκάθαρα ότι: Το σκεύασμα LIXIANA

δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ΠΑΝ. Επιπρόσθετα μας παραπέμπει στη μελέτη της e PAD και επισυνάπτει συναφές άρθρο προς αυτήν.<sup>[51]</sup> Η εταιρία απέστειλε άρθρο μελέτης της επίδρασης στον αιμορραγικό κίνδυνο από τη συγχορήγηση της Εντοξαμπάνης και του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος. Βάση του άρθρου η συγχορήγηση της Εντοξαμπάνης με μικρή ή με μεγάλη δόση Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος αυξάνει τον Χρόνος Αιμορραγίας κατά 2 φορές σε σχέση με το κάθε σκεύασμα όταν χορηγείται μόνο του. Η Φαρμακοκινητική της Εντοξαμπάνης δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση με την μικρή δόση του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος, αλλά η συγχορήγηση με την μεγάλη δόση του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος, αύξησε την συστηματική έκθεση της Εντοξαμπάνης κατά 30 %.<sup>[54]</sup> [Παράρτημα 3]

**Rivaroxaban:**

α) Ο βιβλιογραφικός έλεγχος εντόπισε τη μελέτη:

**VOYAGER PAD**

Τίτλος:

Η Αποτελεσματικότητα και η Ασφάλεια της Ριβοροξαμπάνης στη μείωση των Μειζόνων Θρομβωτικών Συμβάντων σε ασθενείς με Συμπτωματική ΠΑΝ που υποβάλλονται σε ΡΤΑ των Κάτω Άκρων

Έναρξη:

Αύγουστος 2015

Χαρακτηριστικά:

Πολυκεντρική, διπλή παράλληλη, διπλή - τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική.

Κριτήρια εισόδου στη μελέτη:

- \* Ηλικία  $\geq 50$ .
- \* Πιστοποιημένα μέτρια ή σοβαρά συμπτωματική ΠΑΝ ή Κρίσιμη Ισχαιμία.
- \* Τεχνικά επιτυχής επέμβαση επαναγγείωσης περιφερικότερα της Έξω Λαγονίου αρτηρίας - στο πλαίσιο συμπτωματικής ΠΑΝ - εντός 10 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση.

Κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη:

- \* Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναγγείωσης λόγω ασυμπτωματικής ή ήπιας ΠΑΝ.
- \* Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναγγείωσης προκειμένου να αντιμετωπίσουν μια ασυμπτωματική ή ήπια συμπτωματική επαναστένωση παρακαπτήριου μοσχεύματος ή επαναστένωση της προηγούμενης εντοπισμένης βλάβης.
- \* Προηγούμενη επέμβαση επαναγγείωσης στο σκέλος εντός 10 ημερών από την οριστική επέμβαση επαναγγείωσης.
- \* Προγραμματισμός χορήγησης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής Κλοπιδογρέλης

και Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως > 6 μήνες μετά την επέμβαση επαναγγείωσης.

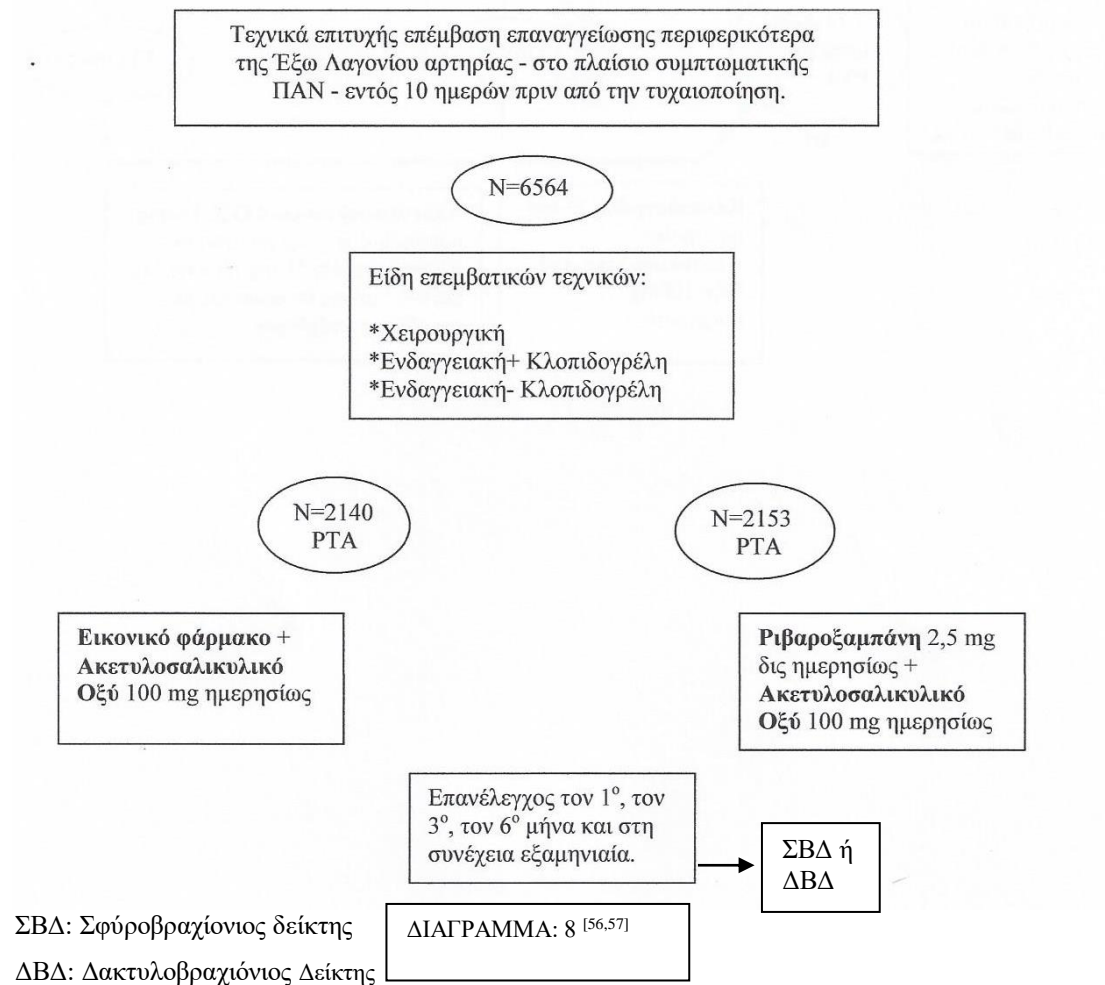
\* Προγραμματισμός για συγχορήγηση άλλου αντιαιμοπεταλιακού εκτός της Κλοπιδογρέλης και του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως.<sup>[55]</sup>

Πρωτόκολλο:

Ένταξη 6564 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τεχνικά επιτυχή επέμβαση επαναγγείωσης περιφερικότερα της Έξω Λαγονίου αρτηρίας - στο πλαίσιο συμπτωματικής ΠΑΝ - εντός 10 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση. **ΡΤΑ (4293 ασθενείς )** ή Ανοιχτά (2271 ασθενείς).

Οι ασθενείς τυχαιοποιημένα χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα συνχορηγήθηκε Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δις ημερησίως με Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100 mg ημερησίως.

Στην ομάδα ελέγχου συγχορηγήθηκε εικονικό φάρμακο με Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100 mg ημερησίως.



Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας:

Πρωτογενή Έκβαση:

1) Πρωτογενή Αποτελεσματικότητα: Αριθμός ασθενών που εμφάνισαν συνδυαστικά Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Καρδιοαγγειακό θάνατο, Οξεία Ισχαιμία Σκέλους, και Μείζονα Ακρωτηριασμό λόγω αγγειακής αιτιολογίας.

2) Πρωτογενή Ασφάλεια: Αριθμός ασθενών που εμφάνισαν Μείζονα αιμορραγία κατά TIMI (Θρομβόλυση μετά από Έμφραγμα Μυοκαρδίου).

Δευτερογενή Έκβαση:

1) Αριθμός ασθενών που εμφάνισαν συνδυαστικά Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Ισχαιμικό



- Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Θάνατο εκ της Στεφανιαίας Νόσου, Οξεία Ισχαιμία Σκέλους, και Μείζονα Ακρωτηριασμό λόγω αγγειακής αιτιολογίας.
- 2) Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε μη προγραμματισμένη επανεπέμβαση λόγω επανεμφάνισης Κρίσιμης Ισχαιμίας.
- 3) Αριθμός ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω θρόμβωσης στεφανιαίας αρτηρίας ή περιφερικής αρτηρίας (π.χ. αρτηρίας σκέλους).
- 4) Αριθμός ασθενών που εμφάνισαν συνδυαστικά Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Θάνατο πάσης αιτιολογίας, Οξεία Ισχαιμία Σκέλους, και Μείζονα Ακρωτηριασμό λόγω αγγειακής αιτιολογίας.
- 5) Αριθμός ασθενών που εμφάνισαν συνδυαστικά Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Όλων των τύπων Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Καρδιοαγγειακό θάνατο, Οξεία Ισχαιμία Σκέλους, και Μείζονα Ακρωτηριασμό λόγω αγγειακής αιτιολογίας.
- 6) Συνολική Θνητότητα.
- 7) Αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν Εν Τω Βάθει Φλεβοθρόμβωση.

Δευτερογενή Ασφάλεια:

- 1) Αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν Μείζονα αιμορραγία κατά ISTH (Παγκόσμια Εταιρία Θρόμβωσης και Αιμόστασης).
- 2) Αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν Μείζονα αιμορραγία κατά BARC (Ακαδημαϊκή Κοινοπραξία Έρευνας Αιμορραγίας).

Χρόνος ολοκλήρωσης της μελέτης:

Ιανουάριος 2020<sup>[55]</sup>

## Πρωτογενής & Δευτερογενής Έκβαση

### Πρωτογενής Έκβαση

**Ριβαροξαμπάνη  
(N=3286)**

**Εικονική  
Ριβαροξαμπάνη  
(N=3278)**

	Εκδήλωση Συμβάντος no. (%)	Εκδήλωση Συμβάντος εντός 3 ετών %	Εκδήλωση Συμβάντος no. (%)	Εκδήλωση Συμβάντος εντός 3 ετών %	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Οξεία Ισχαιμία Σκέλους, Μείζων Ακρωτηριασμός (αγγειακής αιτιολογίας), Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Ισχαιμικό Εγκεφαλικό ή Καρδιοαγγειακός Θάνατος</b>	508 (15.5)	17.3	584 (17.8)	19.9	0.85 (0.76– 0.96)	0.009
<b>Οξεία Ισχαιμία Σκέλους</b>	155 (4.7)	5.2	227 (6.9)	7.8	0.67 (0.55– 0.82)	
<b>Μείζων Ακρωτηριασμός, (αγγειακής αιτιολογίας)</b>	103 (3.1)	3.4	115 (3.5)	3.9	0.89 (0.68– 1.16)	
<b>Έμφραγμα Μυοκαρδίου</b>	131 (4.0)	4.6	148 (4.5)	5.2	0.88 (0.70– 1.12)	
<b>Ισχαιμικό Εγκεφαλικό</b>	71 (2.2)	2.7	82 (2.5)	3.0	0.87 (0.63– 1.19)	
<b>Καρδιοαγγειακός Θάνατος</b>	199 (6.1)	7.1	174 (5.3)	6.4	1.14 (0.93– 1.40)	

ΠΙΝΑΚΑΣ: 10 <sup>[57]</sup>

**Δευτερογενής Έκβαση**

**Ριβαροξαμπάνη  
(N=3286)**

**Εικονική  
Ριβαροξαμπάνη  
(N=3278)**

	Εκδήλωση Συμβάντος no. (%)	Εκδήλωση Συμβάντος εντός 3 ετών %	Εκδήλωση Συμβάντος no. (%)	Εκδήλωση Συμβάντος εντός 3 ετών %	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Οξεία Ισχαιμία Σκέλους, Μείζων Ακρωτηριασμός (αγγειακής αιτιολογίας) Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Ισχαιμικό Εγκεφαλικό ή Θάνατος εκ Στεφανιαίας Νόσου</b>	433 (13.2)	14.7	528 (16.1)	18.2	0.80 (0.71– 0.91)	<0.001
<b>Μη προγραμματισμένη επέμβαση λόγω επανεμφάνισης Ισχαιμίας του σκέλους</b>	584 (17.8)	20.0	655 (20.0)	22.5	0.88 (0.79– 0.99)	0.03
<b>Νοσηλεία για Στεφανιαία Νόσο ή ΠΑΝ θρομβωτικής αιτιολογίας</b>	262 (8.0)	8.7	356 (10.9)	12.1	0.72 (0.62– 0.85)	<0.001
<b>Οξεία Ισχαιμία Σκέλους, Μείζων Ακρωτηριασμός, (αγγειακής αιτιολογίας) Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Ισχαιμικό Εγκεφαλικό ή Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία</b>	614 (18.7)	20.6	679 (20.7)	23.2	0.89 (0.79– 0.99)	0.03

	Εκδήλωση Συμβάντος no. (%)	Εκδήλωση Συμβάντος εντός 3 ετών %	Εκδήλωση Συμβάντος no. (%)	Εκδήλωση Συμβάντος εντός 3 ετών %	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Οξεία Ισχαιμία Σκέλους, Μείζων Ακρωτηριασμός, (αγγειακής αιτιολογίας) Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Εγκεφαλικό ή Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία</b>	514 (15.6)	17.5	588 (17.9)	20.1	0.86 (0.76– 0.96)	0.01
<b>Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία</b>	321 (9.8)	11.1	297 (9.1)	10.9	1.08 (0.92– 1.27)	0.34
<b>Φλεβοθρόμβωση</b>	25 (0.8)	0.8	41 (1.3)	1.7	0.61 (0.37– 1.00)	

ΠΙΝΑΚΑΣ: 11 <sup>[57]</sup>

## Έκβαση Ασφάλειας

### Πρωτογενής Έκβαση Ασφάλειας

**Ριβαροξαμπάνη  
(N=3256)**

**Εικονική  
Ριβαροξαμπάνη  
(N=3248)**

	Εκδήλωση Συμβάντος no. (%)	Εκδήλωση Συμβάντος εντός 3 ετών %	Εκδήλωση Συμβάντος no. (%)	Εκδήλωση Συμβάντος εντός 3 ετών %	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Μείζονα Αιμορραγία TIMI</b>	62 (1.90)	2.65	44 (1.35)	1.87	1.43 (0.97–2.10)	0.07
<b>Ενδοκράνια Αιμορραγία</b>	13 (0.40)	0.60	17 (0.52)	0.90	0.78 (0.38–1.61)	
<b>Θανατηφόρος Αιμορραγία</b>	6 (0.18)	0.21	6 (0.18)	0.21	1.02 (0.33–3.15)	
<b>Ενδοκράνια ή Θανατηφόρος Αιμορραγία</b>	17 (0.52)	0.74	19 (0.58)	0.97	0.91 (0.47–1.76)	

ΠΙΝΑΚΑΣ: 12 <sup>[57]</sup>

### Δευτερογενής Έκβαση Ασφάλειας

**Ριβαροξαμπάνη  
(N=3256)**

**Εικονική  
Ριβαροξαμπάνη  
(N=3248)**

<b>Μείζων Αιμορραγία κατά TIMI</b>	140 (4.30)	5.94	100 (3.08)	4.06	1.42 (1.10–1.84)	0.007
<b>Μείζων Αιμορραγία κατά BARC</b>	93 (2.86)	3.86	73 (2.25)	2.92	1.29 (0.95–1.76)	0.10

ΠΙΝΑΚΑΣ: 13 <sup>[57]</sup>

## COMPASS

### Τίτλος:

Η επίδραση της Ριβαροξαμπάνης στην Πρόληψη των Μειζόνων Καρδιαγγειακών Συμβάντων σε ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο ή ΠΑΝ

### Έναρξη:

Φεβρουάριος 2013

### Χαρακτηριστικά:

Κλινική, διπλή παράλληλη, τυχαιοποιημένη, προοπτική.

### Κριτήρια εισόδου στη μελέτη:

- \* Στεφανιαία Νόσο ή ΠΑΝ.
- \* Ασθενείς πάσχοντες από Στεφανιαία Νόσο πρέπει να έχουν τουλάχιστον ένα από τα κάτωθι:
  - Ηλικία  $\geq 65$ .
  - Ηλικία  $< 65$  και πιστοποιημένη Αθηρωματική Νόσο ή Επαναγγείωση σε 2 αγγεία ή τουλάχιστον 2 επιπλέον παράγοντες κινδύνου.

### Κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη:

- \* Ανάγκη λήψης διπλής αντιαιμοπεταλιακής ή άλλου αντιαιμοπεταλιακού εκτός του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος ή από το στόματος Αντιπηκτικό.
- \* Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο τον τελευταίο μήνα ή ιστορικό Αιμορραγικού ή Κενοτοπιώδους εγκεφαλικού.
- \* Σοβαρή Καρδιακή Ανεπάρκεια με γνωστό Κλάσμα Εξώθησης  $< 30 \%$  ή στάδιο III ή IV κατά την New York Heart Association (NYHA).
- \* Σπειραματική διήθηση (eGFR) $<15$  mL/min.<sup>[58]</sup>

### Κριτήρια εισόδου στη μελέτη COMPASS ΠΑΝ (LEAD – Καρωτιδική Νόσος):

- \* Ιστ: Αόρτο – Μηριαία παράκαμψη.
- \* Ιστ: Αρτηριακή παράκαμψη στο σκέλος.

- \* Ιστ: PTA Λαγονίου ή αρτηρίας σκέλους.
- \* Ιστ: Ακρωτηριασμό στο σκέλος, αγγειακής αιτιολογίας.
- \* Διαλείπουσα Χωλότητα και ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι: Σφυροβραχίονιο δείκτη  $< 0,90$  ή στένωση αρτηρίας σκέλους  $\geq 50\%$  η οποία να έχει πιστοποιηθεί με αγγειογραφία ή υπέρηχο αγγείων.
- \* Ιστ: Επέμβαση επαναγγείωσης της Καρωτίδας ή ασυμπτωματική στένωση Καρωτίδας τουλάχιστον 50 % διαγνωσθείσα υπέρηχογραφικά ή αγγειογραφικά.
- \* Ασθενείς με Στεφανιαίο Νόσο και Σφυροβραχίονιο δείκτη  $< 0,90$ . Ασυμπτωματική LEAD.

Πρωτόκολλο (LEAD – Καρωτιδική Νόσος):

Ένταξη 27.395 ασθενών με σταθερή Καρδιοαγγειακή Νόσο (Στεφανιαία Νόσο ή ΠΑΝ ή και τα δύο).<sup>[59]</sup> Εκ των οποίων 7470 έπασχαν από ΠΑΝ (LEAD – Καρωτιδική Νόσο).

Από το σύνολο των 7470 ασθενών με νόσο ΠΑΝ, 6048 πληρούσαν τα κριτήρια για συμπτωματική ΠΑΝ. Πιο συγκεκριμένα:

- # 4129 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για LEAD,
- # 1919 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για την Καρωτιδική νόσο
- # 1422 που πληρούσαν τα κριτήρια για τη Στεφανιαία νόσο και είχαν Σφυροβραχίονιο δείκτη  $< 0,9$ . Ασυμπτωματική LEAD.

Οι 4129 συμπτωματικοί με LEAD είχαν το εξής ιστορικό:

α) 3402 ασθενείς Διαλείπουσα Χωλότητα,

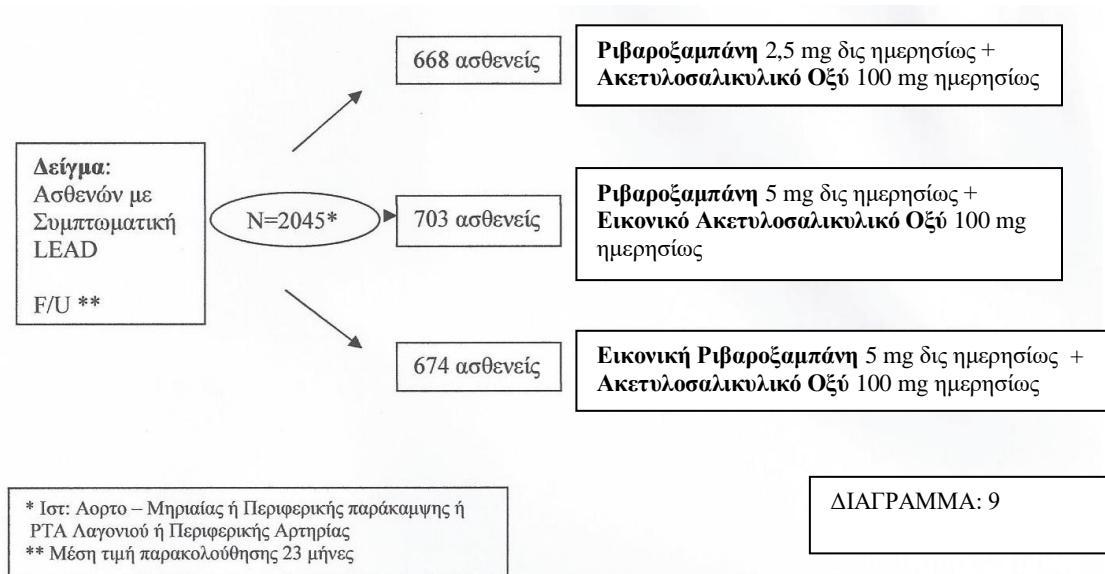
**β) 2045 ασθενείς με προηγούμενης επέμβασης επαναγγείωσης,<sup>[60]</sup> (668**

**Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg + Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100 mg, 703 Ριβαροξαμπάνη 5 mg και 674 Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100 mg)**

γ) 335 ασθενείς με ακρωτηριασμού.<sup>[61]</sup>

Οι ασθενείς τυχαιοποιημένα χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα συγχωρηγήθηκε Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δις ημερησίως με Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100 mg ημερησίως. Ασθενείς που δεν ελάμβαναν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, θα τυχαιοποιούνταν σε ασθενείς που θα ελάμβαναν Παντοπραζόλη ή εικονικό φάρμακο. Στη δεύτερη ομάδα συγχωρηγήθηκε Ριβαροξαμπάνη 5 mg δις ημερησίως με εικονικό σκεύασμα Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος 100 mg ημερησίως. Ασθενείς που δεν ελάμβαναν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, θα τυχαιοποιούνταν σε ασθενείς

που θα ελάμβαναν Παντοπραζόλη ή εικονικό φάρμακο. Στην τρίτη ομάδα συγχωρηγήθηκε εικονικό σκεύασμα Ριβαροξαμπάνης 5 mg δις ημερησίως με Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100 mg ημερησίως. Ασθενείς που δεν ελάμβαναν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, θα τυχαιοποιούνταν σε ασθενείς που θα ελάμβαναν Παντοπραζόλη ή εικονικό φάρμακο.<sup>[58]</sup> Τακτικοί επανέλεγχοι τον 1<sup>ο</sup>, τον 6<sup>ο</sup> μήνα και κάθε 6 μήνες.<sup>[61]</sup>



#### Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας:

##### Πρωτογενή Έκβαση - Συμπεράσματα:

1) Πρωτογενής σύνθετη έκβαση: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή Καρδιοαγγειακός Θάνατος. Υπολογισμός αριθμού ασθενών και το χρονικό διάστημα εκδήλωσης των συμβάντων μετά την τυχαιοποίηση. Μέση τιμή παρακολούθησης 702 μέρες.

2) Πρωτογενής ασφάλεια: Μείζονα Αιμορραγία σύμφωνα με την Παγκόσμια Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης. Υπολογισμός αριθμού ασθενών και το χρονικό διάστημα εκδήλωσης της Μείζονες Αιμορραγίας μετά την τυχαιοποίηση. Μέση τιμή παρακολούθησης 702 μέρες.

##### Δευτερογενή Έκβαση - Συμπεράσματα:



1) Πρώτη εκδήλωση Εμφράγματος Μυοκαρδίου, Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου, Οξείας Ισχαιμίας Σκέλους, Θάνατος εκ της Στεφανιαίας Νόσου.

Υπολογισμός αριθμού ασθενών και το χρονικό διάστημα εκδήλωσης Εμφράγματος Μυοκαρδίου, Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου, Οξείας Ισχαιμίας Σκέλους, Θάνατος εκ της Στεφανιαίας Νόσου μετά την τυχαιοποίηση. Μέση τιμή παρακολούθησης 702 μέρες.

2) Πρώτη εκδήλωση Εμφράγματος Μυοκαρδίου, Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου, Οξείας Ισχαιμίας Σκέλους, Καρδιαγγειακού Θανάτου. Υπολογισμός αριθμού ασθενών και το χρονικό διάστημα εκδήλωσης Εμφράγματος Μυοκαρδίου, Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου, Οξείας Ισχαιμίας Σκέλους, Καρδιαγγειακός Θάνατος μετά την τυχαιοποίηση. Μέση τιμή παρακολούθησης 702 μέρες.

3) Θνητότητα όλων των αιτιών. Υπολογισμός νεκρών και το χρονικό διάστημα εκδήλωσης ου θανάτου τους. Μέση τιμή παρακολούθησης 702 μέρες.

Χρόνος ολοκλήρωσης της μελέτης:

Ιούλιος 2021<sup>[58]</sup>

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ  
ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗΣ & ΤΟΥ ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ  
ΣΤΗΝ ΠΑΝ (LEAD – ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟ)**

	<b>ΡΙΒΑΡΟ- ΞΑΜΠΑΝΗ 2,5 mg + ASA 100 mg (1) (n=2492)</b>	<b>ΡΙΒΑΡΟ- ΞΑΜΠΑΝΗ 5 mg (2) (n=2474)</b>	<b>ASA 100 mg (3) (n=2504)</b>	<b>Σύγκριση (1) / (3)  HR (95% CI)</b>	<b>p value</b>	<b>Σύγκριση (2) / (3)  HR (95% CI)</b>	<b>p value</b>
--	---	--	--	--	----------------	--	----------------

**Πρωτογενής & Δευτερογενής Έκβαση**

<b>Καρδιαγγειακός Θάνατος, Εγκεφαλικό, Έμφραγμα Μυοκαρδίου</b>	126 (5%)	149 (6%)	174 (7%)	0.72 (0.57–0.90)	0.0047	0.86 (0.69–1.08)	0.19
<b>Θάνατος εκ Στεφανιαίας Νόσου, Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Ισχαιμικό Εγκεφαλικό, Οξεία Ισχαιμία Σκέλους</b>	115 (5%)	147 (6%)	169 (7%)	0.68 (0.53–0.86)	0.0011	0.88 (0.70–1.10)	0.25
<b>Καρδιαγγειακός Θάνατος, Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Ισχαιμικό Εγκεφαλικό, Οξεία Ισχαιμία Σκέλους</b>	142 (6%)	168 (7%)	198 (8%)	0.71 (0.57–0.88)	0.0019	0.86 (0.70–1.05)	0.14
<b>Έμφραγμα Μυοκαρδίου</b>	51 (2%)	56 (2%)	67 (3%)	0.76 (0.53–1.09)		0.84 (0.59–1.20)	
<b>Εγκεφαλικό</b>	25 (1%)	43 (2%)	47 (2%)	0.54 (0.33–0.87)		0.93 (0.61–1.40)	
<b>Καρδιαγγειακός Θάνατος</b>	64 (3%)	66 (3%)	78 (3%)	0.82 (0.59–1.14)		0.86 (0.62–1.19)	
<b>Θάνατος</b>	129 (5%)	134 (5%)	142 (6%)	0.91 (0.72–1.16)		0.95 (0.75–1.20)	

ΠΙΝΑΚΑΣ: 14 <sup>[61]</sup>

	Ριβαρο- ξαμπάνη 2,5 mg + ASA 100 mg (1) (n=2492)	Ριβαρο- ξαμπάνη 5 mg (2) (n=2474)	ASA 100 mg (3) (n=2504)	Σύγκριση (1) / (3)  HR (95% CI)	p value	Σύγκριση (2) / (3)  HR (95% CI)	p value
--	---	---	----------------------------------	---	---------	---	---------

#### Έκβαση σκέλους

Οξεία Ισχαιμία Σκέλους	19 (1%)	19 (1%)	34 (1%)	0.56 (0.32–0.99)	0.042	0.57 (0.32– 1.00)	0.046
Χρόνια Ισχαιμία Σκέλους	16 (1%)	18 (1%)	24 (1%)	0.67 (0.35–1.26)	0.21	0.76 (0.41– 1.40)	0.37
Μείζων Αναστρέψιμο συμβάν σκέλους	30 (1%)	35 (1%)	56 (2%)	0.54 (0.35–0.84)	0.0054	0.63 (0.41– 0.96)	0.032
Συνολικοί Ακρωτηριασμοί	11 (<1%)	17 (1%)	28 (1%)	0.40 (0.20–0.79)	0.0069	0.61 (0.33– 1.11)	0.10
Μείζων Ακρωτηριασμός	5 (<1%)	8 (<1%)	17 (1%)	0.30 (0.11–0.80)	0.011	0.46 (0.20– 1.08)	0.068
Μείζων Αναστρέψιμο συμβάν σκέλους + Μείζων Ακρωτηριασμός	32 (1%)	40 (2%)	60 (2%)	0.54 (0.35–0.82)	0.0037	0.67 (0.45– 1.00)	0.046

ΠΙΝΑΚΑΣ: 15 <sup>[61]</sup>

#### Σύνθετη Έκβαση

Καρδιοαγγειακός Θάνατος, Εγκεφαλικό, Έμφραγμα Μυοκαρδίου ή Μείζων Αναστρέψιμο Συμβάν Σκέλους	155 (6%)	184 (7%)	222 (9%)	0.69 (0.56–0.85)	0.0004	0.83 (0.68–1.01)	0.065
Καρδιοαγγειακός Θάνατος, Εγκεφαλικό, Έμφραγμα Μυοκαρδίου ή Μείζων Αναστρέψιμο Συμβάν Σκέλους + Μείζων Ακρωτηριασμός	157 (6%)	188 (8%)	225 (9%)	0.69 (0.56–0.85)	0.0003	0.84 (0.69–1.02)	0.077

ΠΙΝΑΚΑΣ: 16 <sup>[61]</sup>

	<b>Ριβαρο- ξαμπάνη 2,5 mg + ASA 100 mg (1)</b>  (n=2492)	<b>Ριβαρο- ξαμπάνη 5 mg (2)</b>  (n=2474)	<b>ASA 100 mg (3)</b>  (n=2504)	<b>Σύγκριση (1) / (3)  HR (95% CI)</b>	<b>p value</b>	<b>Σύγκριση (2) / (3)  HR (95% CI)</b>	<b>p value</b>
--	--	---	---	--	----------------	--	----------------

### Έκβαση Ασφάλειας

<b>Μείζονα Αιμορραγία</b>	77 (3%)	79 (3%)	48 (2%)	1.61 (1.12–2.31)	0.0089	1.68 (1.17–2.40)	0.0043
<b>Θανατηφόρα Αιμορραγία</b>	4 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)				
<b>Μη Θανατηφόρα Ενδοκράνια Αιμορραγία</b>	4 (<1%)	3 (<1%)	8 (<1%)				
<b>Μη Θανατηφόρα Αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο</b>	13 (1%)	18 (1%)	8 (<1%)	1.55 (0.64–3.74)	0.33	2.15 (0.94–4.96)	0.065
<b>Θανατηφόρα ή Συμπτωματική Αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο</b>	21 (1%)	26 (1%)	19 (1%)	1.10 (0.59–2.05)		1.39 (0.89–3.09)	
<b>Θανατηφόρα ή Συμπτωματική Αιμορραγία σε κρίσιμο όργανο ή στο χειρουργικό πεδίο που χρήζει επέμβασης</b>	25 (1%)	29 (1%)	22 (1%)	1.13 (0.64–2.01)		1.34 (0.77–2.52)	
<b>Μείζονα Αιμορραγία κατά ISTH</b>	64 (3%)	53 (2%)	40 (2%)	1.61 (1.08–2.39)		1.34 (0.89–2.02)	
<b>Αιμορραγία Πεπτικού Συστήματος</b>	41 (2%)	26 (1%)	18 (1%)	2.28 (1.31–3.96)	0.0027	1.46 (0.80–2.66)	0.22
<b>Αιμορραγία Ενδοκράνια</b>	5 (<1%)	6 (<1%)	9 (<1%)	0.56 (0.19–1.66)		0.68 (0.24–1.91)	
<b>Αιμορραγία Ουρογεννητικού Συστήματος</b>	3 (<1%)	14 (1%)	2 (<1%)				

ΠΙΝΑΚΑΣ: 17 <sup>[61]</sup>

	<b>Ριβαρο- ξαμπάνη 2,5 mg + ASA 100 mg (1) (n=2492)</b>	<b>Ριβαρο- ξαμπάνη 5 mg (2) (n=2474)</b>	<b>ASA 100 mg (3) (n=2504)</b>	<b>Σύγκριση  (1) / (3)  HR (95% CI)</b>	<b>p value</b>	<b>Σύγκριση  (2) / (3)  HR (95% CI)</b>	
--	---	--	--	---	--------------------	---	--

### Καθαρό Όφελος

<b>Καρδιοαγγειακός Θάνατος, Έμφραγμα Μυοκαρδίου Εγκεφαλικό, Αιμορραγία σε όργανο ή Θανατηφόρα</b>	140 (6%)	168 (7%)	185 (7%)	0.75 (0.60–0.94)	0.011	0.92 (0.75–1.13)	0.43
<b>Καρδιοαγγειακός Θάνατος, Έμφραγμα Μυοκαρδίου Εγκεφαλικό ή Μείζονα Αιμορραγία</b>	191 (7.7)	215 (8.7)	211 (8.4)	0.91 (0.75–1.10)	0.34	1.04 (0.86–1.25)	0.71
<b>Καρδιοαγγειακός Θάνατος, Έμφραγμα Μυοκαρδίου Εγκεφαλικό, Μείζον Αναστρέψιμο Συμβάν Σκέλους, Μείζον Ακρωτηριασμός ή Αιμορραγία σε όργανο ή Θανατηφόρα</b>	169 (7%)	207 (8%)	234 (9%)	0.72 (0.59–0.87)	0.0008	0.89 (0.74–1.07)	0.23
<b>Καρδιοαγγειακός Θάνατος, Έμφραγμα Μυοκαρδίου Εγκεφαλικό, Μείζον Αναστρέψιμο Συμβάν Σκέλους, Μείζον Ακρωτηριασμός ή Μείζονα Αιμορραγία</b>	219 (8.8)	252 (10.2)	259 (10.3)	0.84 (0.71–1.01)	0.07	0.98 (0.83–1.17)	0.86
<b>Καρδιοαγγειακός Θάνατος, Έμφραγμα Μυοκαρδίου Εγκεφαλικό, ή Μείζονα Αιμορραγία κατά ISTH</b>	180 (7.2)	191 (7.7)	202 (8.1)	0.89 (0.73–1.09)	0.27	0.96 (0.79–1.17)	0.66

ΠΙΝΑΚΑΣ: 18 <sup>[61]</sup>

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗΣ & ΤΟΥ ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΗΝ ΣΥΠΤΩΜΑΤΙΚΗ LEAD

	ΡΙβαρο- ξαμπάνη 2,5 mg + ASA 100 mg (1) (n=1409)	ΡΙβαρο- ξαμπάνη 5 mg (2) (n=1361)	ASA 100 mg (3) (n=1359)	Σύγκριση  (1) / (3)  HR (95% CI)	p value	Σύγκριση  (2) / (3)  HR (95% CI)	p value
--	---	---	----------------------------------	---	---------	---	---------

## Έκβαση Αποδοτικότητα

Μείζων Αναστρέψιμο Καρδιοαγγειακό Συμβάν	73 (5.2)	82 (6.0)	98 (7.2)	0.71 (0.53-0.97)	0.03	0.83 (0.62-1.11)	0.20
Μείζων Αναστρέψιμο Συμβάν Σκέλους + Μείζων Ακρωτηριασμός	26 (1.8)	32 (1.3)	46 (3.4)	0.55 (0.34-0.88)	0.01	0.68 (0.43-1.07)	0.09
Μείζων Αναστρέψιμο Καρδιοαγγειακό Συμβάν ή Μείζων Αναστρέψιμο Συμβάν Σκέλους + Μείζονα Ακρωτηριασμό	98 (7.0)	113 (8.3)	136 (10.0)	0.69 (0.53-0.89)	0.005	0.82 (0.64-1.05)	0.11

	ΡΙβαρο- ξαμπάνη 2,5 mg + ASA 100 mg (1) (n=1409)	ΡΙβαρο- ξαμπάνη 5 mg (2) (n=1361)	ASA 100 mg (3) (n=1359)	Σύγκριση  (1) / (3)  HR (95% CI)	p value	Σύγκριση  (2) / (3)  HR (95% CI)	p value
--	---	---	----------------------------------	---	---------	---	---------

## Έκβαση Ασφάλειας

Μείζονα Αιμορραγία	46 (3.3)	36 (2.6)	26 (1.9)	1.71 (1.06-2.77)	0.03	1.41 (0.85-2.33)	0.18
-----------------------	----------	----------	----------	---------------------	------	---------------------	------

ΠΙΝΑΚΑΣ: 19 <sup>[61]</sup>

## **RIVAL – PAD**

### **Τίτλος:**

Σύγκριση συγχρόγησης Ριβαροξαμπάνης και Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος έναντι συγχρόγησης Κλοπιδογρέλης και Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος για την Πρόληψη της Επαναστένωσης μετά από ΡΤΑ κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου, λόγω Κρίσιμης Ισχαιμίας.

### **Έναρξη:**

Οκτώβριος 2014

### **Χαρακτηριστικά:**

Κλινική, διπλή παράλληλη, τυχαιοποιημένη, προοπτική.

### **Κριτήρια εισόδου στη μελέτη:**

- \* Κρίσιμη Ισχαιμία κατά Rutherford 3 – 5.
- \* Στένωση > 50 %.
- \* Χρήση ασκού POBA με ή χωρίς νάρθηκα – TASC A ή B.
- \* Συγκατάθεση του ασθενούς.

### **Κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη:**

- \* Rutherford 1,2 ή 6.
- \* Οξεία Ισχαιμία σκέλους (π.χ. Εμβολή).
- \* Προηγούμενη παράκαμψη με τοποθέτηση μοσχεύματος ή ΡΤΑ στο σκέλος που θα ενταχθεί στη μελέτη.
- \* Υβριδικές τεχνικές.
- \* Σπειραματική διήθηση < 30 %.
- \* Αιμοπετάλια < 100x10<sup>9</sup>/L.
- \* INR >1.5, Hbg <100 g/L.
- \* Ιστορικό: Μείζονα χειρουργική επέμβαση ή τραύμα εντός 30 ημερών πριν την τυχαιοποίηση, αιμορραγία Πεπτικού Συστήματος εντός 6 μηνών πριν την τυχαιοποίηση, ιστορικό: ενδοκράνιας, ενδοφθάλμιας, ενδονωτιαίας,

οπισθοπεριτοναϊκής ή ενδοαρθρικής αιμορραγίας, χρόνια αιμορραγική διάθεση, ενδοκράνιο νεόπλασμα, αρτηριοφλεβική δυσπλασία, ανεύρυσμα, αρρυθμιστη Αρτηριακή Πίεση – Συστολική Πίεση  $\geq 180$  mmHg ή Διαστολική Πίεση  $\geq 100$  mmHg.

\* Σοβαρό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο κατηγορία modified Rankin score 4-5, εντός 3 μηνών ή οποιοδήποτε Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο εντός 14 ημερών πριν την τυχαιοποίηση.

\* Λήψη Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος με Θειοπυριδίνες εντός 5 ημερών από την τυχαιοποίηση.

\* Ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακά εντός 5 ημερών από την τυχαιοποίηση.

\* Λήψη Ινωδολυτικών παραγόντων εντός 10 ημερών από την τυχαιοποίηση.

\* Ιστορικό: HIV.

\* Ηπατική νόσος (π.χ. Οξεία Ηπατίτιδα, Χρόνια ενεργώς Ηπατίτιδα, Κίρρωση ή ALT  $> 3$  ULN ).

\* Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που ενδέχεται να τεκνοποιήσουν. Εγκυμοσύνη ή Γαλουχία.

\* Εθισμός φαρμακευτικός ή στο αλκοόλ το τελευταίο έτος πριν την τυχαιοποίηση.

\* Συστηματική χρήση με CYP 3A4 ή P - γλυκοπρωτεϊνής αναστολείς, π.χ. Κετοконаζόλη, Ιτρακοναζόλη ή Ριτοναβίρη.

\* Γνωστή αλλεργία στη Ριβαροξαμπάνη, στο Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ ή στην Κλοπιδογρέλη.

\* Μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για άλλη νόσο εκτός της ΠΑΝ όπως Κολπική Μαρμαρυγή, αντικατάσταση Καρδιακής Βαλβίδας, Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή Φλεβοθρόμβωση.

\* Αναγκαία λήψη Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών φαρμάκων  $> 4$  μηνών.

\* Συγχορήγηση με άλλο αντιπηκτικό συμπεριλαμβανομένων των Κουμαρινικών ή της Απιξαμπάνης ή της Νταμπιγκατράνης.

\* Προσδόκιμο ζωής  $< 6$  μηνών.

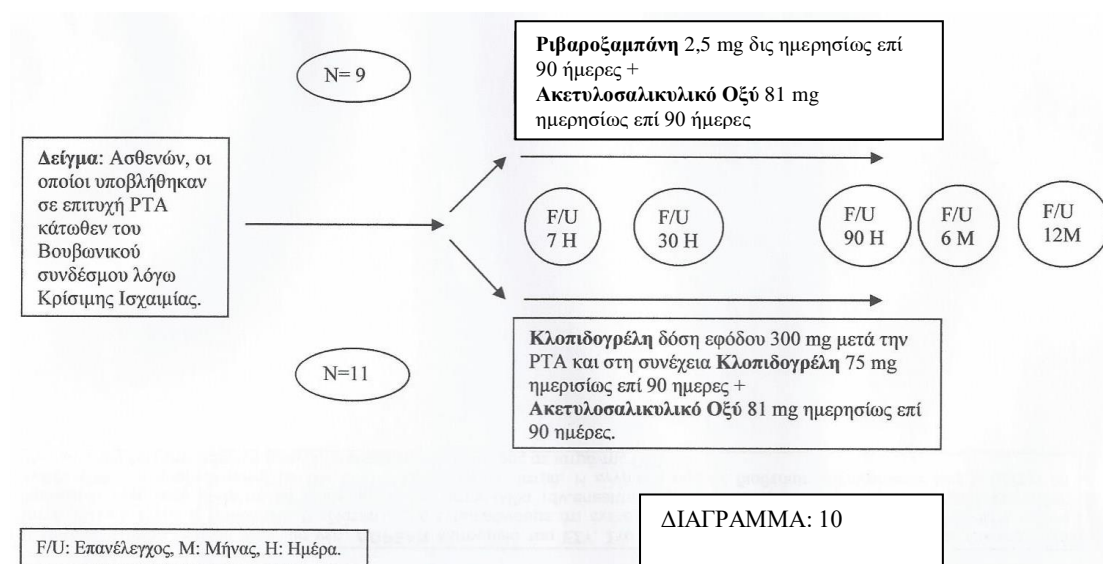
#### Πρωτόκολλο:

Ένταξη 20 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PTA κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου λόγω Κρίσιμης Ισχαιμίας. Οι ασθενείς τυχαιοποιημένα χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα συγχορηγήθηκε Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δις ημερησίως



επί 90 ημέρες και Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 81 mg ημερησίως επί 90 ημέρες. Στην ομάδα ελέγχου Κλοπιδογρέλη δόση εφόδου 300 mg μετά την PTA και στη συνέχεια συγχορήγηση Κλοπιδογρέλη 75 mg ημερισίως επί 90 ημερες και Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 81 mg ημερησίως επί 90 ημέρες.

Οι επανέλεγχοι πραγματοποιούνται την 7<sup>η</sup>, την 30<sup>η</sup>, την 90<sup>η</sup> μέρα, τον 6<sup>ο</sup> τον 12 μήνα.



#### Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας:

#### Πρωτογενή Έκβαση - Συμπεράσματα:

1) Επανεπέμβαση, Ακρωτηριασμός άνωθεν των Σφυρών, Επαναστένωση εντός του ενός έτους.

#### Δευτερογενή Έκβαση - Συμπεράσματα:

- 1) Αριθμός ασθενών που βελτιώθηκαν κατά 2 κλάσεις σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Rutherford Scale. Χρονικό διάστημα ενός έτους.
- 2) Επιβίωση χωρίς εκδηλώσεις. Διάστημα ενός έτους που ο ασθενής δεν χρήζει επανεπέμβασης ή δεν εμφανίζει Καρδιαγγειακά συμβάντα. Χρονικό διάστημα ένα έτους.
- 3) Ολική επιβίωση μετά την PTA. Χρονικό διάστημα ένα έτος.
- 4) Αριθμός ασθενών που χρήζουν επανεπέμβασης στο σημείο της βλάβης όπου διενεργήθηκε η PTA, από την 1<sup>η</sup> έως την τελευταία επίσκεψης. Χρονικό διάστημα

ένα έτος.

5) Αριθμός βλαβών που χρήζουν επανεπέμβασης από την 1<sup>η</sup> έως την τελευταία επίσκεψη. Χρονικό διάστημα ένα έτος.

6) Περιεγχειρητική θνητότητα εντός 30 ημερών από την PTA.

7) Μείζονα Αναστρέψιμα Καρδιοαγγειακά Συμβάντα από την πρώτη μέρα έως την τελευταία επίσκεψη. Χρονικό διάστημα ένα έτος.

8) Μείζονα αιμορραγία εντός 90 ημερών από την PTA.

9) Ελάσσονα αιμορραγία εντός 90 ημερών από την PTA.

10) Έλεγχος των Βιοδεικτών (μεταξύ 7<sup>ης</sup> και 90<sup>ης</sup> ημέρας από την PTA).

Χρόνος ολοκλήρωσης της μελέτης:

Μάρτιος 2019<sup>[62]</sup>

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	Κλοπιδογρέλη + Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ	Ριβαροξαμπάνη + Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ
--	---	--

### Πρωτογενή Έκβαση

Επανεπέμβαση, Ακρωτηριασμός άνωθεν των Σφυρών, Επαναστένωση εντός του ενός έτους	7/11 (63,6%)	4/9 (44,4%)
--	--------------	-------------

### Δευτερογενή Έκβαση

	Κλοπιδογρέλη + Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ	Ριβαροξαμπάνη + Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ
Αριθμός ασθενών που βελτιώθηκαν κατά 2 κλάσεις κατά Rutherford Scale	5/11 (45,%)	8/9 (88,9%)
Επιβίωση χωρίς εκδηλώσεις. Διάστημα ενός έτους που ο ασθενής δεν χρήζει επανεπέμβασης ή δεν εμφανίζει Καρδιοαγγειακά συμβάντα	4/11 (36,4%)	4/9 (44,4%)
Ολική επιβίωση μετά την PTA	11/11 (100%)	9/9 (100%)
Αριθμός ασθενών που χρήζουν επανεπέμβασης στο σημείο της βλάβης όπου διενεργήθηκε η PTA, από την 1 <sup>η</sup> έως την τελευταία επίσκεψη	2/11 (18,2%)	1/9 (11,1%)
Αριθμός βλαβών που χρήζουν επανεπέμβασης από την 1 <sup>η</sup> έως την τελευταία επίσκεψη	2/11 (18,2%)	1/9 (11,1%)
Περιοχρητική θνητότητα εντός 30 ημερών από την PTA	0/11 (0%)	0/9 (0%)
Μείζονα Αναστρέψιμα Καρδιοαγγειακά Συμβάντα από την πρώτη μέρα έως την τελευταία επίσκεψη	0/11 (0%)	0/9 (0%)
Μείζονα αιμορραγία εντός 90 ημερών από την PTA	0/11 (0%)	0/9 (0%)
Ελάσσονα αιμορραγία εντός 90 ημερών από την PTA	0/11 (0%)	1/9 (11,1%)
Βιοδείκτες	0	0
Ολική θνητότητα	0/11 (0%)	0/9 (0%)
Σοβαρά Ανεπιθύμητα συμβάντα	0/11 (0%)	0/9 (0%)

ΠΙΝΑΚΑΣ: 20 <sup>[62,63]</sup>

β) Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, του εμπορικού σκευάσματος XARELTO - δραστική ουσία Rivaroxaban - 2018.

Θεραπευτική Ενδειξη:

Κολπική Μαρμαρυγή μη Βαλβιδικής αιτιολογίας.

Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωση & Πνευμονική Εμβολή.

Υποτροπή της Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης & Πνευμονική Εμβολής.

Xarelto 2,5 mg δις ημερησίως με συγχορήγηση Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως 100 mg ημερησίως για την πρόληψη αθηρωθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες.

**Xarelto 2,5 mg δις ημερησίως με συγχορήγηση Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως 100 mg ημερησίως για την πρόληψη αθηρωθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο ή συμπτωματική ΠΑΝ σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων.**

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφύλαξη κατά τη χρήση:

Κίνδυνος αιμορραγίας:

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Xarelto θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική χρήση σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα:

Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η Ριβαροξαμπάνη συγχορηγήθηκε με 500 mg Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος. Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος) και αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα τυπικά αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.<sup>[64]</sup>

γ) Η απαντητική επιστολή της εταιρίας Bayer ως προς το θέμα της Διπλωματικής Εργασίας, παραπέμπει στη μελέτη της VOYAGER PAD και στα συνοδευτικά άρθρα.<sup>[65,66]</sup> [Παράρτημα 4]

	<u>Τίτλος</u>	<u>Έναρξη</u>	<u>Λήξη</u>	<u>Χαρακτηριστικά</u>	<u>Νόσος</u>	<u>Αριθμός Ασθενών</u>	<u>Ανατομική Περιοχή</u>	<u>Κριτήρια εισόδου</u>
<b>AGRIPPA</b>	Η Αποτελεσματικότητα και η Ασφάλεια της Απιξαμπάνης στην μείωση της Επαναστένωσης και των Ακρωτηριασμών σε ασθενείς με Κρίσιμη Ισχαμία οι οποίοι υποβάλλονται σε PTA των Κνημιαίων αρτηριών	01 – 2020	05 - 2022	Πολυκεντρική, διπλή παράλληλη, τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική	Κρίσιμη Ισχαμία	200	Κνημιαίες Αρτηρίες	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Ηλικία &gt; 18 ετών</li> <li>* Αρνητικό test κύησης</li> <li>* PTA Κνημιαίων αρτηριών ή όχι αποκλειστικά</li> <li>* Ιστικό έλλειμμα. (Rutherford 5).</li> <li>* Στένωση &gt; 70 % ή απόφραξη όλων των Κνημιαίων αρτηριών συμπεριλαμβανομένου ή όχι του Κνημοπερονιαίου άξονα.</li> <li>* Μία ή περισσότερες βατές αρτηρίες του πελματιαίου τόξου.</li> <li>* Συγκατάθεση του ασθενούς.</li> </ul>
<b>ePAD</b>	Η επίδραση της Εντοξαμπάνης ή της Κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό έκαστη με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ στη διατήρηση της βατότητας, του Μηρογυνακού άξονα μετά από PTA, σε ασθενείς με ΠΑΝ.	02 – 2013	12 - 2014	Πολυκεντρική, διπλή παράλληλη, τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική.	ΠΑΝ ± Κρίσιμη Ισχαμία	200	Μηρο – Ιγνυακός άξονας ± Νάρθηκας	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Ενήλικες (Ανδρας ή γυναίκα)</li> <li>* Κατηγορία κατά Rutherford 2 - 5 . Απουσία έλκους στη πτέρνα ή έκθεση τένοντα ή οστού.</li> <li>* Αθροωματική πλάκα στην Επιτολή Μηριαία ή στο άνω τριτημόριο της Ιγνυακής αρτηρίας έως 3 cm από τον έσω κόνδυλο του Μηριαίου οστού, προκαλούσα στένωση <math>\geq 50\%</math> ή απόφραξη.</li> <li>* Τουλάχιστον μία Κνημιαία αρτηρία βατή έως τον άκρο πόδα είτε με PTA είτε όχι.</li> <li>* Επιτυχής PTA εννοείται όταν ο αγγειογραφικός έλεγχος αναδείξει υπολειπόμενη στένωση <math>\leq 30\%</math> και απουσία διαταραχής στη ροή που προκαλείται λόγω διαχωρισμού.</li> <li>* Ικανοποιητική αιμόσταση στο σημείο της παρακέντησης κατά τη διάρκεια του πρώτου 24 ώρου.</li> <li>* Ταυτόχρονη PTA και σε άλλο σημείο του αρτηριακού δικτύου των άκρων.</li> <li>* Συγκατάθεση του ασθενούς</li> </ul>
<b>VOYAGER PAD</b>	Η Αποτελεσματικότητα και η Ασφάλεια της Ριβροξαμπάνης στη μείωση των Μειζόνων Θρομβωτικών Συμβάντων σε ασθενείς με Συμπτωματική ΠΑΝ που υποβάλλονται σε PTA των Κάτω Άκρων	08 – 2015	01 - 2020	Πολυκεντρική, διπλή παράλληλη, διπλή - τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική	ΠΑΝ ± Κρίσιμη Ισχαμία	6564	Κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Ηλικία <math>\geq 50</math>.</li> <li>* Πιστοποιημένη μέτρια ή σοβαρή συμπτωματική ΠΑΝ.</li> <li>* Τεχνικά επιτυχής επέμβαση επαναγγείωσης περιφερικότερα της Έξω Λαγονίου αρτηρίας - στο πλαίσιο συμπτωματικής ΠΑΝ - εντός 10 πριν από την τυχαιοποίηση.</li> </ul>
<b>COMPASS LEAD</b>	Τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου της Ριβροξαμπάνης για την Πρόληψη Μειζόνων Καρδιοαγγειακών Συμβάντων σε πάσχοντες από Στεφανιαία Νόσο ή ΠΑΝ.	02 – 2013	07 - 2021	Διεθνής κλινική, διπλή παράλληλη, τυχαιοποιημένη, προοπτική	ΠΑΝ	4129 Συμπτω-ματική LEAD *	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Ιστ: Αόρτο – Μηριαία παράκαμψη.</li> <li>* Ιστ: Αρτηριακή παράκαμψη στο σκέλος.</li> <li>* Ιστ: PTA Λαγονίου ή αρτηρίας σκέλους.</li> </ul> <p>2045 ασθενείς</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Ιστ: Ακρωτηριασμό στο σκέλος, αγγειακής αιτιολογίας.</li> <li>* Διαλείπουσα Χωλότητα και ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι: Σφυροβραχιόνιο δείκτη &lt; 0,9 ή στένωση αρτηρίας σκέλους <math>\geq 50\%</math> η οποία να έχει πιστοποιηθεί με αγγειογραφία ή υπέρηχο αγγείων.</li> </ul>
<b>RIVAL - PAD</b>	Σύγκριση συγχροήγησης Ριβροξαμπάνης και ASA έναντι συγχροήγησης Κλοπιδογρέλης και ASA για την Πρόληψη της Επαναστένωσης μετά από PTA κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου, λόγω Κρίσιμης Ισχαμίας	10 – 2014	03 - 2019	Κλινική, διπλή παράλληλη, τυχαιοποιημένη, προοπτική	Κρίσιμη Ισχαμία	20	Κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Κρίσιμη Ισχαμία κατά Rutherford 3 – 5.</li> <li>* Στένωση &gt; 50 %.</li> <li>* Χρήση ασκού POBA με ή χωρίς νάρθηκα – TASC Α ή Β.</li> <li>* Συγκατάθεση του ασθενούς.</li> </ul>

Σύγκριση Μεθοδολογίας Μελετών Πίνακας [21]

	<u>Τεχνική</u>	<u>Ιστ: PTA ή</u> <u>Ανοιχτής Επέμβασης</u>	<u>Σκευάσματα</u>	<u>Ομάδα 1</u>	<u>Ομάδα 2</u>	<u>Ομάδα 3</u>	<u>Διάρκεια Θεραπείας</u>	Επανελέγχος
<b>AGRIIPA</b>	PTA	Δεν αναφέρεται	Απιξαμπάνη + ASA έναντι Κλοπιδογρέλη+ ASA	Απιξαμπάνη 2,5mg δις ημερησίως + ASA 100mg ημερησίως επί 12 μήνες	Κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως τους πρώτους 3 μήνες ή το πρώτο 12 μηνό αν έχει γίνει τοποθέτηση νάρθηκα + ASA 100mg ημερησίως επί 12 μήνες		12 μήνες	1 <sup>ο</sup> , 3 <sup>ο</sup> , 6 <sup>ο</sup> , & 12 <sup>ο</sup> μήνα (TRIPLEX)
<b>ePAD</b>	PTA	Δεν αναφέρεται	Εντοξαμπάνη + ASA έναντι Κλοπιδογρέλη + ASA	Εντοξαμπάνη 60 mg ημερησίως + ASA 100mg ημερησίως επί 3 μήνες.. Τους επόμενους 3 μήνες χορηγήθηκε ASA 100mg ημερησίως.	Κλοπιδογρέλη δόση εφόδου 300 mg και στη συνέχεια Κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως + ASA 100mg ημερησίως επί 3 μήνες. Τους επόμενους 3 μήνες χορηγήθηκε ASA 100mg ημερησίως.		3 μήνες συχγο/ση + 3 μήνες ASA	1 <sup>ο</sup> , 3 <sup>ο</sup> & 6 <sup>ο</sup> μήνα (TRIPLEX)
<b>VOYAGER PAD</b>	PTA (4293 ) ή Ανοιχτά (2271)	±	Ριβαραξαμπάνη + ASA έναντι εικονικό φάρμακο + ASA	Ριβαραξαμπάνη 2,5 mg δις ημερησίως + ASA 100 mg ημερησίως	Εικονικό φάρμακο + ASA 100 mg ημερησίως		Δεν αναφέρει	1 <sup>ο</sup> , 3 <sup>ο</sup> & 6 <sup>ο</sup> μήνα Στη συνέχεια 6μηνιαία (Σφύρο ή Δάκτυλοβρα-χιόνιος δείκτης)
<b>COMRASS LEAD</b>	-	Ναι	Ριβαραξαμπάνη + ASA έναντι Ριβαραξαμπάνη + εικονικό σκεύασμα ASA έναντι Εικονικό σκεύασμα Ριβαραξαμπάνης + ASA	Ριβαραξαμπάνη 2,5 mg δις ημερησίως + ASA 100 mg ημερησίως.	Ριβαραξαμπάνη 5 mg δις ημερησίως + εικονικό σκεύασμα ASA	Εικονικό σκεύασμα Ριβαραξαμπάνης 5 mg δις ημερησίως + ASA	Δεν αναφέρει	1 <sup>ο</sup> , 6 <sup>ο</sup> μήνα Στη συνέχεια 6μηνιαία.
<b>RIVAL - PAD</b>	PTA	Όχι	Ριβαραξαμπάνη +ASA έναντι Κλοπιδογρέλη +ASA	Ριβαραξαμπάνη 2,5 mg δις ημερησίως επί 90 ημέρες + ASA 81 mg ημερησίως επί 90 ημέρες	Κλοπιδογρέλη δόση εφόδου 300 mg μετά την PTA και στη συνέχεια συγχορήγηση Κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως επί 90 ημέρες + ASA 81 mg ημερησίως επί 90 ημέρες		3 μήνες	7 <sup>η</sup> , 30 <sup>η</sup> , 90 <sup>η</sup> μέρα, τον 6 <sup>ο</sup> & τον 12 μήνα. (TRIPLEX)

Σύγκριση Μεθοδολογίας Μελετών Πίνακας [22]

**Ε' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ - Γ.Ν.Θ. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ,**  
**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**  
**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ**  
**Βραβεύτηκε στο LIVE του 2018 στην Πάτρα.**

Τίτλος:

Συνδυασμός απλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με Απιξαμπάνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική λόγω ΠΑΝ

Εναρξη:

Μάρτιος 2017

Χαρακτηριστικά:

Κλινική, προοπτική.

Κριτήρια εισόδου στη μελέτη:

\* Περιφερική Αγγειακή Νόσος.

Κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη:

\* Κρίσιμη Ισχαιμία.

\* Νεφρική Ανεπάρκεια.

\* Καρκίνος.

Πρωτόκολλο:

Ένταξη 58 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PTA ( $\pm$  τοποθέτηση νάρθηκα), του Λαγονίου άξονα ή κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου λόγω ΠΑΝ. Ασθενείς που ήδη λάμβαναν προεγχειρητικά Κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως ή Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100 mg ημερησίως συγχορηγήθηκε μετεγχειρητικά και Απιξαμπάνη (2.5 mg, δις ημερησίως). Ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιαιμοπεταλική αγωγή προεγχειρητικά, μετεγχειρητικά συγχορηγήθηκε Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ με Απιξαμπάνη. Η πρώτη δόση της Απιξαμπάνης χορηγήθηκε 6 – 8 ώρες μετεγχειρητικά. Η θεραπεία είχε χρονική διάρκεια 6 μήνες. Οι επανέλεγχοι πραγματοποιήθηκαν τον 6<sup>ο</sup> και τον 12<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό μήνα περιλαμβάνοντας κλινική εξέταση, μέτρηση Σφυροβραχίου

Δείκτη και διενέργεια Triplex αρτηριών των κάτω άκρων.

Έκβαση Αποτελεσματικότητας:

- 1) Πρωτογενής Βατότητα.
- 2) Δευτερογενής Βατότητα.
- 3) Επανεπέμβαση στο σημείο της βλάβης.
- 4) Επανεμφάνιση Διαλείπουσας Χωλότητας.
- 5) Θνητότητα εντός 30 ημερών.

Έκβαση Ασφάλειας:

- 1) Μείζονα Αιμορραγία.
- 2) Ελάσσονα Αιμορραγία.

Χρόνος ολοκλήρωσης της μελέτης:

Σεπτέμβριος 2019

<b>Έκβαση Αποτελεσματικότητας</b>
-----------------------------------

Επανεπέμβαση: 9 ασθενείς (15.5%). Εκ των οποίων οι 6 (10.3%) υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση στο σημείο της αρχικής βλάβης ενώ οι υπόλοιποι 3 (5.1%) υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση σε άλλο αρτηριακό σημείο.

Υψηλός ακρωτηριασμός: 3 (5.1%) εκ 9 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση, εμφάνισαν Κρίσιμη Ισχαιμία στη διάρκεια της παρακολούθησης.

Διαλείπουσα Χωλότητα (α) - ίδιο στάδιο κατά Fontaine, προεγχειρητικά σε σχέση με μετεγχειρητικά -: 12 (20.7%) εκ των 58 ασθενών.

Διαλείπουσα Χωλότητα (β) - βελτίωση σταδίου κατά Fontaine, προεγχειρητικά σε σχέση με μετεγχειρητικά -: 37 (63,7%) εκ των 58 ασθενών.

Διαλείπουσα Χωλότητα Συνολικά (α)+(β): Ασθενείς που δεν εμφάνισαν επιδείνωση της - κατά Fontaine -, μετεγχειρητικά σε σχέση με προεγχειρητικά: 49 (84.4%) εκ των 58 ασθενών.

Τελική επιβίωση εξαμήνου: 96,6 %.



## Έκβαση Ασφάλειας

Πινορραγία: 3 ασθενείς (5,1 %).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### **ΔΙΠΛΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ**

Η Μεταπτυχιακή εργασία ερευνήσε την επίδραση της Διπλής Αναστολής της Αιμόστασης (Double Inhibitor Pathway) στην εμφάνιση της επαναστένωσης μετά από Αγγειοπλαστική των Κάτω Άκρων.

- Η Διπλή ενεργοποίηση της Αιμόστασης περιλαμβάνει:

1) την ενεργοποίηση των Αιμοπεταλίων η οποία πραγματοποιείται μέσω δύο οδών:

α) από το Κολλαγόνο και άλλους ενεργοποιητές που εμπεριέχονται στην αθηρωματική πλάκα,

β) από την Θρομβίνη μέσω των ενεργοποιημένων υποδοχέων Πρωτεάσης. PAR1& PAR4.

2) την ενεργοποίηση της Θρομβίνης - μέσω της παρουσίας του άφθονου Ιστικού Παράγοντα (VIIa) που εντοπίζεται στην αθηρωματική πλάκα – η οποία οδηγεί τελικά στην παραγωγή του Ινώδους.

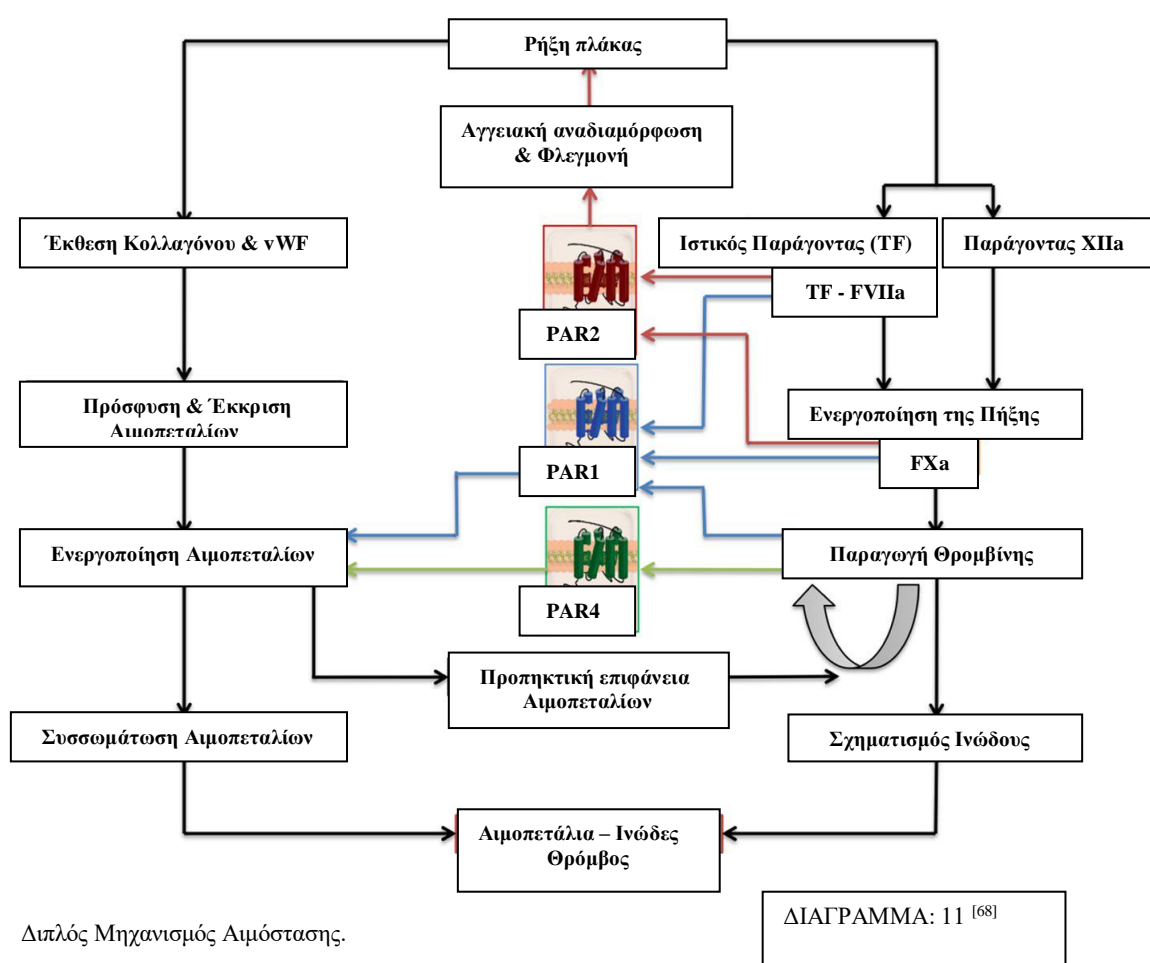
Τελικώς τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια – από τις δύο οδούς α,β, - με την ταυτόχρονη παρουσία του Ινώδους<sup>[66]</sup> σταθεροποιούνται σε μία μεικτή μορφή.

Διαδικασία της Αθηροθρόμβωσης. Διαπιστώνεται ότι η αθηρωματική πλάκα ενεργοποιεί ταυτόχρονα και τα Αιμοπετάλια αλλά και τον καταρράκτη της Πήξης.

- Φλεγμονώδης Μηχανισμός: Τα ενεργοποιημένα Αιμοπετάλια σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση των υποδοχέων της Πρωτεάσης PAR μέσω του Πηκτικού Μηχανισμού αυξάνουν τη Φλεγμονή στο Αρτηριακό τοίχωμα. Η Φλεγμονώδης αντίδραση επιτείνει την Αθηρωσκήρωση και προδιαθέτει στην μελλοντική εξέλκωση ή ρήξη της πλάκας με συνέπεια την ενεργοποίηση του Διπλού Μηχανισμού Αιμόστασης.

Ως Διπλή Αναστολή της Αιμόστασης και του Πηκτικού μηχανισμού ορίζεται η ταυτόχρονη δράση - συνεργικού χαρακτήρα - του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος και του Αναστολέα του Χα παράγοντα στον Μηχανισμό της Αιμόστασης. Πιο συγκεκριμένα το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ αδρανοποιεί ευθέως τα αιμοπετάλια ενώ ο Αναστολέας του Χα παράγοντα αναστέλλει την παραγωγή της θρομβίνης και κατά συνέπεια την παραγωγή του Ινώδους ή την ενεργοποίηση των Αιμοπεταλίων μέσω

αυτής. Επιπρόσθετα το Ακετυλοσαλικυλικού Οξύ και ο αναστολέας του Χα παράγοντα με την αντιφλεγμονώδη δράση τους περιορίζουν την Αθηρωσκλήρυνση και τη δημιουργία του φαύλου κύκλου της ενεργοποίησης του Διπλού Μηχανισμού της Αιμόστασης. Ο συνδυασμός αυτός υπερτερεί της συγχορήγησης του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος με τους ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ διότι: 1) οι αναστολείς του Χα παράγοντα προκαλούν αποδεδειγμένα λιγότερη ενδοκράνια αιμορραγία,<sup>[67]</sup> ενώ οι ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ προάγουν την αρτηριακή επασβέστωση και δεν επιδρούν στους PAR υποδοχείς, χαρακτηριστικά που στερούνται οι αναστολείς του Χα παράγοντα.<sup>[66]</sup>



Προκειμένου η Διπλωματική Εργασία να απαντήσει στο βασικό ερώτημα, ακολουθήθηκε πιστά ο σχεδιασμός της Μεθοδολογίας ο οποίος αποσκοπούσε να καλύψει όλες τις πηγές της πιθανής πληροφόρησης ώστε η έρευνα να είναι ολοκληρωμένη και αξιόπιστη. Δηλαδή η εργασία δεν στηρίχτηκε μόνο στην

ανεύρεση συναφών άρθρων από τη Διεθνή Βιβλιογραφία ή την ανάλυση των Φύλλων Οδηγιών Χρήσης των σκευασμάτων αλλά στον εντοπισμό πρωτογενούς πληροφόρησης από τις ίδιες τις παρασκευάστριες εταιρίες. Κατόπιν επικοινωνίας με όλες τις εταιρίες λήφθηκαν απαντητικές επιστολές οι οποίες εμπεριείχαν, έγκυρη ενημέρωση, παρουσίαση των απόψεων τους, αναφορές επί των τρεχόντων επιστημονικών δεδομένων όπως επίσης και την επίσημη θέση τους επί του θέματος της εργασίας. Τέλος δόθηκε η ευκαιρία να τους θέσουμε ερωτήματα και απορίες που προέκυψαν από την ενδελεχή μελέτη των ήδη ολοκληρωμένων ερευνών τους και ταυτόχρονα να ενημερωθούμε για τους μελλοντικούς τους σχεδιασμούς.

Έχοντας ως βάση πληροφόρησης το **FDA** (Food and Drug Administration) για της ΗΠΑ καταγράψαμε 4 σκευάσματα αναστολής του Χα παράγοντα που κυκλοφορούν νομίμως στις ΗΠΑ. Αυτά είναι: α) το **BEVYXXA**, δραστική ουσία Betrixaban, εταιρία Portola Pharmaceuticals, β) το **ELIQUIS**, δραστική ουσία Apixaban, εταιρία Pfizer, γ) το **SAVAYSA**, δραστική ουσία Endoxaban, εταιρία Daichi-Sakyo και δ) το **XARELTO**, δραστική ουσία Rivaroxaban, εταιρία Bayer.

Στη δε Ευρώπη έχοντας ως βάση πληροφόρησης την **EMA** (European Medicines Agency) κυκλοφορούν νομίμως τα ίδια σκευάσματα, με τις μόνες διαφέρει ότι το Endoxaban κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία **LIXIANA** εταιρία Daichi-Sakyo ενώ το εμπορικό σκεύασμα **DEXXIENCE** της δραστικής ουσίας της Betrixaban από την εταιρία Alexion δεν έχει λάβει έγκριση. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν τα σκευάσματα **ELIQUIS** και **XARELTO**.

Δραστική ουσία **Betrixaban**: Ως προς το θέμα της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας, ο βιβλιογραφικός έλεγχος δεν εντόπισε συναφή άρθρα, το δε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, του εμπορικού σκευάσματος BEVYXXA δεν αναφέρει ένδειξη για χορήγηση του είτε μεμονωμένα είτε σε συγχορήγηση με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ. Σε απαντητική της επιστολή η παρασκευάστρια εταιρία Portola Pharmaceuticals τονίζει ότι δεν έχει μελετήσει το συγκεκριμένο θέμα και ως εκ τούτου δεν μπορεί να συνεισφέρει δεδομένα.[Παράρτημα 1]

Δραστική ουσία **Apixaban**: Σε σχέση με το θέμα της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας, ο βιβλιογραφικός έλεγχος δεν εντόπισε συναφή άρθρα, το δε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, του εμπορικού σκευάσματος ELIQUIS δεν αναφέρει ένδειξη για χορήγηση του είτε μεμονωμένα είτε σε συγχορήγηση με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ. Η απαντητική επιστολή της παρασκευάστριας εταιρίας Pfizer υπογραμίζει

κατηγορηματικά ότι το σκεύασμα δεν έχει ένδειξη και ως εκ τούτου δεν προτείνει ούτε συνιστά την χορήγηση του. Καταλήγοντας, παραπέμπει στην μελέτη **AGGRIPA**. [45,48] [Παράρτημα 2]

Δραστική ουσία **Endoxaban**: Αναφορικά με το θέμα της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας, ο βιβλιογραφικός έλεγχος δεν εντόπισε συναφή άρθρα, το δε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, του εμπορικού σκευάσματος LIXIANA/ SAVAYSA δεν εμπεριέχει δεδομένα για χορήγηση του είτε μεμονωμένα είτε σε συγχορήγηση με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ. Σε απαντητική της επιστολή η παρασκευάστρια εταιρία Daichi-Sakyo τονίζει ότι το σκεύασμα LIXIANA δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ΠΑΝ. Επιπρόσθετα παραπέμπει στη μελέτη της **e PAD** με τα επισυναπτόμενα άρθρα.<sup>[54,61]</sup> [Παράρτημα 3]

Δραστική ουσία **Rivaroxaban**: Ως προς το θέμα της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας, ο βιβλιογραφικός έλεγχος εντόπισε 6 συναφή άρθρα<sup>[59-61,69-71]</sup> με τη μελέτη **COMPASS**, το δε Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, του εμπορικού σκευάσματος XARELTO εσωκλείει την εξής ένδειξη:

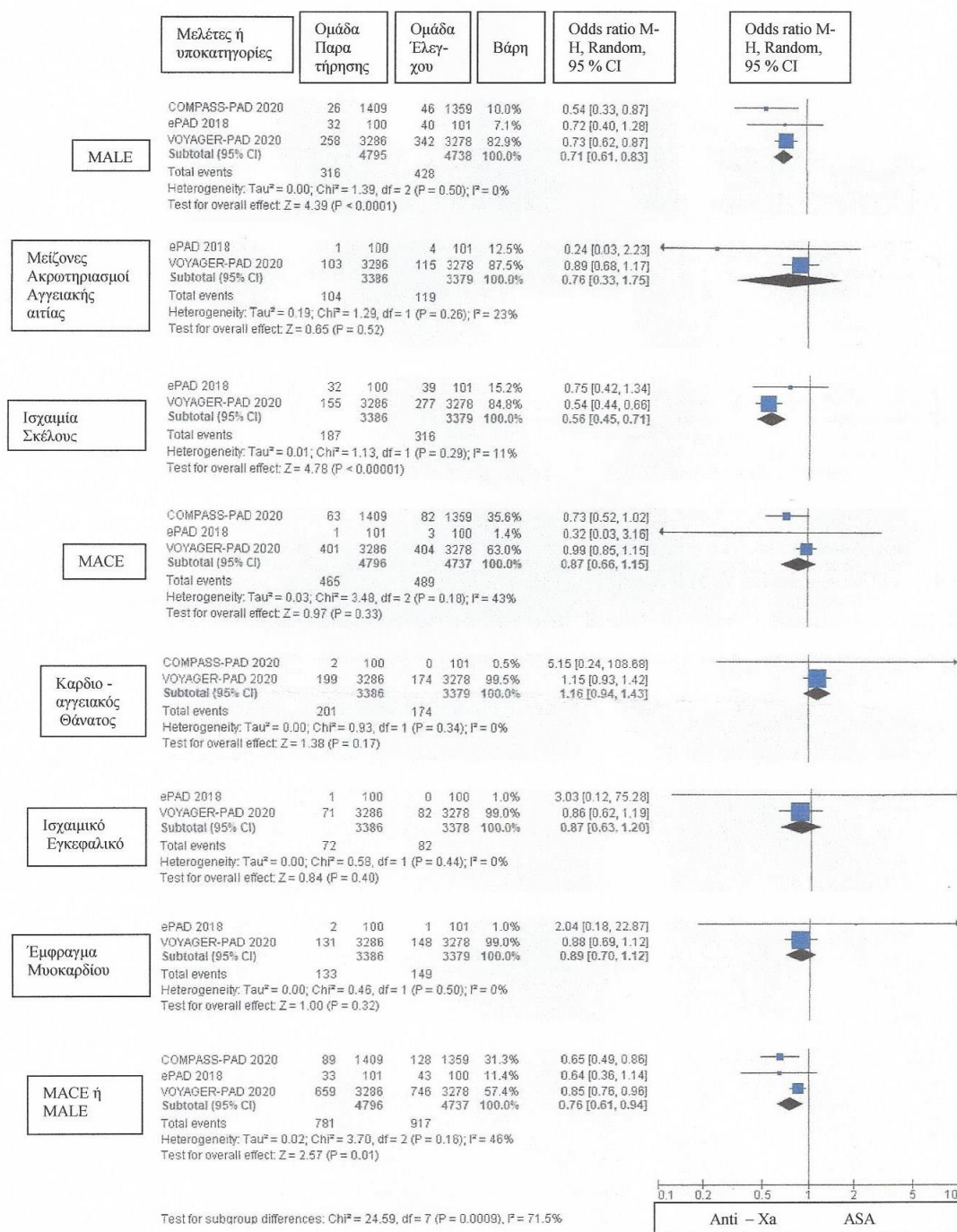
**Xarelto 2,5 mg δις ημερησίως με συγχορήγηση Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως 100 mg ημερησίως για την πρόληψη αθηρωθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο ή συμπτωματική ΠΑΝ σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων.** Η απαντητική επιστολή της παρασκευάστριας εταιρίας Bayer ενημερώνει για την ύπαρξη 2 συναφών μελετών: της **COMPASS - PAD** και της **VOYAGER - PAD** μετά συνοδευτικά γι αυτήν άρθρα.<sup>[57,65]</sup> [Παράρτημα 4]

Η Μεθοδολογία της Διπλωματικής Εργασίας εντόπισε επιπρόσθετα και τη μελέτη **RIVAL - PAD**.<sup>[63]</sup>

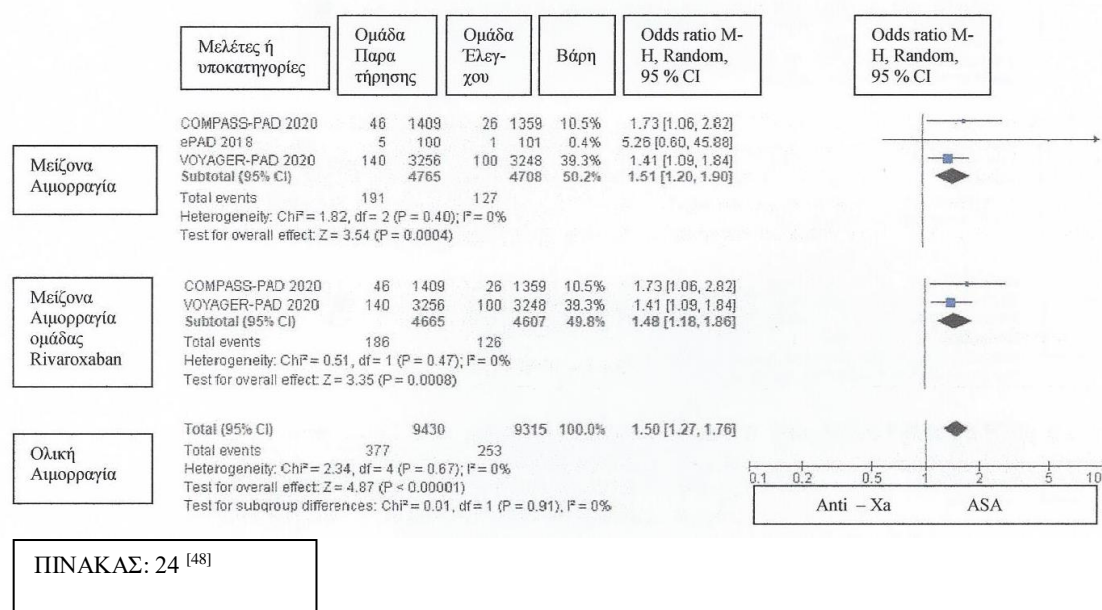
Βάση αυτής της Μεθοδολογίας εντοπίσαμε τις κάτωθι 5 μελέτες: την **AGGRIPA** (υπό εξέλιξη), την **e - PAD**, την **COMPASS - PAD**, την **VOYAGER - PAD** και την **RIVAL - PAD**.

Αντικειμενικός σκοπός ήταν να συνδυάσουμε τα αποτελέσματα των ερευνών και να προβούμε στη δημιουργία μιας μέτα ανάλυσης. Παρόλο που με μια πρώτη ματιά οι μελέτες δείχνουν να προσομοιάζουν μεταξύ τους και να ανταποκρίνονται στο θέμα της Διπλωματικής Εργασίας η περαιτέρω μελέτη αυτών ανέδειξε σημαντικές επιμέρους διαφορές ως προς τη Μεθοδολογία τους. Οι διαφορές αυτές μπορούν να χαρακτηριστούν από οριακές έως πολύ σημαντικές. Στους πίνακες [21,22] καταγράφονται αναλυτικά οι επιμέρους διαφορές μεταξύ των μελετών. Η παρουσία

των διαφορών αυτών οδηγούν στη μείωση της ομοιογένειας και στη αύξηση της ετερογένειας. Οποιαδήποτε προσπάθεια δημιουργίας μέτα ανάλυσης με βάσει αυτά τα δεδομένα θα μπορούσε εύκολα να απαξιωθεί και να θεωρηθεί ως μη αποδεκτό αποτέλεσμα από στατιστικής άποψης. Παρόλα αυτά οφείλουμε να αναφέρουμε την εργασία του Costa et al ο οποίος παρουσιάζει μια μέτα ανάλυση μεταξύ τριών μελετών, της **VOYAGER - PAD**, της **COMPASS - PAD** και της **e - PAD**. Η πρωτογενής έκβαση της μέτα - μελέτης αφορούσε: α) την Ισχαιμία του σκέλους, τους Μείζονες Ακρωτηριασμούς - αγγειακής αιτιολογίας - και τη σύνθετη έκβαση αυτών (MALE) και β) την Μείζονα αιμορραγία κατά (ISTH). Η Δευτερογενής έκβαση περιελάμβανε το Εγκεφαλικό, το Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, τον Καρδιοαγγειακό Θάνατο και την σύνθετη έκβαση αυτών (MACE). Επιπρόσθετα υπολογίστηκε το καθαρό κλινικό όφελος.



ΠΙΝΑΚΑΣ: 23 [48]



Ως προς την εγκυρότητα της, έχουμε έντονες ενστάσεις και επιφυλάξεις λόγω της μεγάλης ετερογένειας και των περιορισμών.

Εφόσον δεν ήταν εφικτή η ομαδοποίηση των μελετών επιλέχθηκε η επιμέρους ενδεδειγμένη έρευνα εκάστης μελέτης ώστε να συλλεχτεί το μέγιστο της πληροφόρησης που θα μπορούσε να παράσχει.

## AGGRIPA:

Εν εξελίξει.

## e – PAD

### Έκβαση - Ασφάλεια - Αιμορραγικός Κίνδυνος κατά ISTH

Η ομάδα της Κλοπιδογρέλης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει περισσότερες Μείζονες αιμορραγίες ενώ η ομάδα της Εντοξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος εμφανίζει περισσότερες Μείζονες ή Κλινικά Σημαντικές Μη Μείζονες αιμορραγίες χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά.

Άρα η συγχορήγηση της Εντοξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος έναντι της Κλοπιδογρέλης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος δεν αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>[51]</sup>



### ***Έκβαση - Αποτελεσματικότητα***

Η ομάδα της Εντοξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος εμφανίζει σχετικό κίνδυνο εμφάνισης Ακρωτηριασμού, Επαναστένωσης, Απόφραξης, Επαναπέμβασης στο σημείο της βλάβης και Μείζονος Αναστρέψιμου Καρδιοαγγειακού συμβάντος, μειωμένο κατά 20 % σε σχέση με την ομάδα της Κλοπιδογρέλης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος.<sup>[51]</sup>

### **VOYAGER – PAD**

#### ***Έκβαση - Ασφάλεια - Αιμορραγικός Κίνδυνος κατά TIMI και ISTH***

Στη Πρωτογενή Ασφάλεια η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει περισσότερες Μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI σε σχέση με την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. HR 1.43, 95% CI (0.97-2.10), p=0.07.

Στη Δευτερογενή Ασφάλεια εμφανίζει περισσότερες Μείζονες αιμορραγίες κατά ISTH σε σχέση με την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος, με στατιστικά σημαντική διαφορά. HR 1.42, 95% CI (1.10-1.84), p=0.007.<sup>[57]</sup>

### ***Έκβαση - Αποτελεσματικότητα***

Στην Πρωτογενή Έκβαση, η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει λιγότερα συμβάντα Οξείας Ισχαιμίας Σκέλους, Μείζονος Ακρωτηριασμού (αγγειακής αιτιολογίας), Εμφράγματος Μυοκαρδίου, Ισχαιμικού Εγκεφαλικού ή Καρδιοαγγειακού Θανάτου σε σχέση με την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος. HR 0.85, 95% CI (0.76-0.96), p=0.009.

Στη Δευτερογενή Έκβαση, η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει λιγότερα συμβάντα Οξείας Ισχαιμίας Σκέλους, Μείζονος Ακρωτηριασμού (αγγειακής αιτιολογίας), Εμφράγματος Μυοκαρδίου, Ισχαιμικού Εγκεφαλικού ή Θανάτου εκ Στεφανιαία; Νόσου, σε σχέση με την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος. HR 0.80, 95% CI (0.71-0.91), p= <

0.001.

Στις δε επαναπεμβάσεις του ίδιου σκέλους λόγω επανεμφάνισης Ισχαιμίας η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα. HR 0.88, 95% CI (0.79-0.99),  $p=0.03$ .<sup>[57]</sup>

## COMPASS – PAD

### *Έκβαση - Ασφάλεια - Αιμορραγικός Κίνδυνος κατά ISTH*

Η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει περισσότερες Μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος. HR 1.71, 95% CI (1.06-2.77),  $p=0.03$ .

Η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης 5 mg παρουσιάζει περισσότερες Μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με την ομάδα της Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος. HR 1.41, 95% CI (0.85-2.33),  $p=0.18$ .

Η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει περισσότερες Μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με την ομάδα της Ριβαροξαμπάνης 5 mg (46 έναντι 36 συμβάντων).<sup>[61]</sup>

### *Έκβαση - Αποτελεσματικότητα*

Η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει λιγότερα Μείζονα Αναστρέψιμα Συμβάντα Σκέλους και Μείζονες Ακρωτηριασμούς σε σχέση με την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος. HR 0.55, 95% CI (0.34-0.88),  $p=0.01$ .

Η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης 5 mg παρουσιάζει λιγότερα Μείζονα Αναστρέψιμα Συμβάντα Σκέλους και Μείζονες Ακρωτηριασμούς σε σχέση με την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος. HR 0.68, 95% CI (0.43-1.07),  $p=0.09$ .

Η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει λιγότερα Μείζονα Αναστρέψιμα Συμβάντα Σκέλους και Μείζονες Ακρωτηριασμούς σε σχέση με την ομάδα της Ριβαροξαμπάνης 5 mg (26 έναντι 32 συμβάντων).<sup>[61]</sup>

## **RIVAL – PAD**

### ***Έκβαση - Ασφάλεια - Αιμορραγικός Κίνδυνος***

Η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος και η ομάδα της Κλοπιδογρέλης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος δεν εμφάνισαν Μείζονα Αιμορραγικά επεισόδια.<sup>[62,63]</sup>

### ***Έκβαση - Αποτελεσματικότητα***

Η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος εμφάνισε καλύτερα αποτελέσματα έναντι της ομάδας της Κλοπιδογρέλης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος ως προς την εμφάνιση Επαναστένωσης εντός του ενός έτους, την ανάγκη Επανεπέμβασης και του Ακρωτηριασμού άνωθεν των Σφυρών. (44,4 % / 63,6 %).

Ως προς τον αριθμό βλαβών που χρήζουν επανεπέμβασης από την 1<sup>η</sup> έως την τελευταία επίσκεψη η ομάδα της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος υπερτερούσε έναντι της άλλης ομάδας. (11.1 % / 18,2 %).<sup>[62,63]</sup>

## ***Ε'ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ - Γ.Ν.Θ. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ, ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ***

### ***Έκβαση - Ασφάλεια - Αιμορραγικός Κίνδυνος***

Δεν εμφάνισε Μείζονα Αιμορραγία.

### ***Έκβαση – Αποτελεσματικότητα***

Διαλείπουσα Χωλότητα Συνολικά: Ασθενείς που δεν εμφάνισαν επιδείνωση της - κατά Fontaine -, μετεγχειρητικά σε σχέση με προεγχειρητικά: 49 (84.4%) εκ των 58 ασθενών.

Επανεπέμβαση: 9 ασθενείς (15.5%). Εκ των οποίων οι 6 (10.3%) υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση στο σημείο της αρχικής βλάβης ενώ οι υπόλοιποι 3 (5.1%)

υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση σε άλλο αρτηριακό σημείο.

Τελική επιβίωση εξαμήνου: 96,6 %.




Διαπιστώνουμε ότι στις 3 από τις 4 πρώτες μεγάλες, η ομάδα συγχρόνησης του αναστολέα του Χα παράγοντα με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ 100 mg ημερησίως έχει χειρότερη Έκβαση Ασφάλειας είτε με στατιστικά σημαντική διαφορά είτε με μη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου.

Επιπρόσθετα και οι 4 μελέτες έχουν καλύτερη Έκβαση Αποτελεσματικότητας είτε με στατιστικά σημαντική διαφορά είτε με μη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ομάδα ελέγχου.

Τα άνωθεν επιμέρους συμπεράσματα τεκμαίρονται από εκάστη μελέτη και αφορά την κάθε μελέτη μεμονωμένα και με αυτό τον τρόπο θα πρέπει να ειδωθούν. Επειδή όμως οι μελέτες έχουν διαφορετικές μεθοδολογίες είναι λάθος και άτοπο να γίνει άθροιση ή επεξεργασία των επιμέρους συμπερασμάτων της κάθε μελέτης με σκοπό τη δημιουργία μέτα ανάλυσης.

Πρέπει να ειπωθεί ότι η μελέτη COMPASS – PAD πρωτοπόρησε λόγω του μεγάλου δείγματος μελετώντας την επίδραση της συγχρόνησης σε ασθενείς με LEAD. Στην COMPASS – PAD, η επιτυχία της συγχρόνησης ήταν τόσο μεγάλη και εμφανής που οδήγησε στον πρόωρο τερματισμό της.

#### Ασθενείς με LEAD, οι οποίοι μπορεί να ωφεληθούν βάση της μελέτης COMPASS

 MACE	 MALE
≥2 αρτηρίες με Αθηρωματική Νόσο	Σταδιοποίηση κατά Fontaine III ή IV
Ιστ: Εγκεφαλικού / Παροδικού Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό	Ιστ: PTA ή Ανοιχτής Επέμβασης Επαναιμάτωσης
Στεφανιαία Νόσο	Ιστ: Ισχαμία σκέλους
Νεφρική Ανεπάρκεια	Ιστ: Ακρωτηριασμού ή ασθενείς με υψηλό κίνδυνο Ακρωτηριασμού
Σακχαρώδης Διαβήτης	Ασθενείς με MALE, στους οποίους χορηγείται μόνο Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ
 REACH αποτέλεσμα	
MACE: Μείζονα Αναστρέψιμα Καρδιοαγγειακά Συμβάντα MALE: Μείζονα Αναστρέψιμα Συμβάντα Σκέλους	ΠΙΝΑΚΑΣ: 25 <sup>[70]</sup>

Η μελέτη όμως ερεύνησε ενιαία ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PTA και Ανοιχτή Επέμβαση Επαναιμάτωσης. Εξ αιτίας αυτού, το τελικό αποτέλεσμα ήταν αθροιστικό και δεν αποσαφηνίζει την κατάσταση στην κάθε τεχνική. Στην ουσία η μελέτη COMPASS - PAD ανέδειξε τη θετική δράση της συγχορήγησης. Η συνεισφορά της στον Ιατρικό κόσμο ήταν μια ένδειξη επιτυχούς θεραπείας η οποία έπρεπε περαιτέρω να διευκρινιστεί. Δηλαδή η δόση της Ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δις ημερησίως καθιερώθηκε ως δόση αγγειακής προφύλαξης, σε αντιδιαστολή με την θεραπευτική δόση των 15 ή 20 mg της Κολπικής Μαρμαρυγής, της Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωσης ή της Πνευμονικής Εμβολής.

Η ελπίδα είχε εναποτεθεί στη μελέτη VOYGER – PAD όπου αναμενόταν βάση της Μεθοδολογίας της να ερευνήσει την επίδραση της συγχορήγησης μόνο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PTA. Εντύπωση προξένησε το γεγονός πως η μελέτη ερευνούσε ξανά αθροιστικά του ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PTA και Ανοιχτή Επέμβαση Επαναιμάτωσης και όχι μεμονωμένα. Ίσως υπήρχε ανάγκη επιβεβαίωσης της COMPASS - PAD. Η μελέτη ασχολήθηκε και με τις 2 τεχνικές παρόλο που τα τελευταία χρόνια, η PTA έχει καθιερωθεί ως τεχνική εκλογής για την Κρίσιμη Ισχαιμία, γεγονός που χρήζει επεξήγησης. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα της VOYGER – PAD επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της COMPASS - PAD. Ενώ λοιπόν μέσω της COMPASS - PAD υποψιαζόμασταν ότι ίσως η συγχορήγηση να έχει θετική επίδραση και στην PTA, η VOYGER – PAD μετέτρεψε την υποψία σε τάση.

Ως τελευταία επιλογή απευθυνθήκαμε εκ νέου στην εταιρία Bayer και της τέθηκε το ερώτημα αν υπάρχει μέτα ανάλυση που να εστιάζεται μόνο στην PTA. Η απάντηση ήταν αρνητική. Η Εταιρία Bayer δεν διαθέτει μέτα ανάλυση στοχευόμενη στην PTA είτε αφορά την μελέτη COMPASS - PAD είτε την μελέτη VOYGER – PAD.

Στηριζόμενη σε αυτά τα αποτελέσματα, η μελέτη AGRIPPA έρχεται να αποσαφηνίσει την κατάσταση ορίζοντας πρωτόκολλο που αφορά ασθενείς πάσχοντες από Κρίσιμη Ισχαιμία οι οποίοι θα υποβληθούν μόνο σε PTA των Κνημιαίων αρτηριών και θα λάβουν τη συγχορήγηση. Με αυτή τη Μεθοδολογία, η μελέτη θα αποδείξει τεκμηριωμένα το όφελος ή μη της συγχορήγησης.

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

### ***Εντός της μελέτης:***

- 1) Αριθμός ασθενών με διαφορετική κατηγοριοποίηση κατά Rutherford.
- 2) Αριθμός ασθενών με διαφορετική κατηγοριοποίηση κατά TASC.
- 3) Αριθμός ασθενών με διαφορετικό αριθμό αρτηριών απορροής.
- 4) Αριθμός ασθενών με διαφορετικό αριθμό παραγόντων κινδύνου.
- 5) Αριθμός ασθενών με ιστορικό ή όχι επανεπέμβασης στο σκέλος που εμφανίζει ΠΑΝ.

### ***Μεταξύ των μελετών:***

Στους πίνακες [21,22], καταγράφεται η διαφορετική Μεθοδολογία που αναπτύσσει η κάθε μελέτη.

## **ΠΡΟΤΑΣΗ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### ***Κριτήρια Ένταξης:***

- 1) Κρίσιμη Ισχαιμία (Σφυροβραχιόνιος δείκτης  $< 40 - 70$ , Δακτυλοβραχιόνιος δείκτης  $< 30 - 50$  mmHg TcO<sub>2</sub>  $< 20$  to  $40$  mm Hg.<sup>[72]</sup>
- 2) Σταδιοποίηση κατά Rutherford  $\geq 4$ . (4 – Άλγος Ηρεμίας, 5 – Ελάσσονες Ιστικές αλλοιώσεις, 6 – Μείζονες Ιστικές αλλοιώσεις).<sup>[73]</sup>
- 3) Σταδιοποίηση Κνημιαίων αρτηριών κατά TASC- D. (α) Διάχυτες στενώσεις μήκους  $> 4$  cm ή β) απόφραξη μήκους  $> 2$  cm).<sup>[74]</sup>
- 4) Κρίσιμη Ισχαιμία με συνοδό Σακχαρώδη Διαβήτη ή Νεφρική Ανεπάρκεια – μέτρια ή σοβαρή - ή συνδυαστικά.
- 5) Αυστηρά μόνο τεχνική PTA.
- 6) PTA πρωτίστως στις Κνημιαίες αρτηρίες.

- 7) Παρουσία ενός μόνο αγγείου απορροής.
- 8) Χωρίς ιστορικό προηγούμενης επανεπέμβασης στο σκέλος που θα υποβληθεί σε PTA
- 9) Χρήση νάρθηκα στις Κνημιαίες αρτηρίες ή όχι.
- 10) Ρύθμιση με χορήγηση αγωγής των παραγόντων κινδύνου της Κρίσιμης Ισχαιμίας.
- 11) Συγχορήγηση anti – Χα παράγοντα και Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος.
- 12) Περίοδος συγχορήγησης 18 μήνες.

Τα τελικά αποτελέσματα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν:

- \* Προσδιορισμό Επαναστενώσεων που χρήζουν επανεπέμβασης βάση των κριτηρίων ορισμού της νόσου της Κρίσιμης Ισχαιμίας.
- \* Μέτα - ανάλυση που θα αφορά τις υποομάδες του κριτηρίου 2, του κριτηρίου 4.
- \* Μέτα - ανάλυση που θα αφορά τις υποομάδες των παραγόντων κινδύνου των ασθενών με ΠΑΝ

Η Συγκεκριμένη Μεθοδολογία που παρατίθεται στοχεύει στην πιο δύσκολη και απαιτητική υποκατηγορία της Κρίσιμης Ισχαιμίας η οποία βάση του Πρωτοκόλλου πρέπει να αντιμετωπιστεί με Διαδερμική Αγγειοπλαστική. Ως είναι γνωστό οι Κνημιαίες αρτηρίες εμφανίζουν υψηλό ποσοστό επαναστένωσης λόγω της μικρής διαμέτρου τους σε σχέση με τη Μηριαία αρτηρία και της ταυτόχρονης έντονης Αθηρωματικής Νόσου - μέγιστη επιβάρυνση από την έντονη επασβέστωση -.

Με τη μεθοδολογία αυτή δοκιμάζεται εν τοις πράγμασι σε οριακές καταστάσεις όχι μόνο η αποτελεσματικότητα της ίδιας της PTA αλλά και της ίδιας της συγχορήγησης. Επίσης, επειδή η Κρίσιμη Ισχαιμία εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά Καρδιοαγγειακού Θανάτου ή ακρωτηριασμών σε σχέση με την ΠΑΝ, η εν λόγω μελέτη θα συνεισφέρει τα μέγιστα ως προς τον προσδιορισμό των MACE ή MALE.

Ενδεχόμενη επιτυχής έκβαση της συγχορήγησης, με Μεθοδολογία προσαρμοσμένη στην Κρίσιμη Ισχαιμία, θα την αναδείξει αυτομάτως ως θεραπεία εκλογής, διατήρησης της βατότητας αρτηρίας - οποιασδήποτε ανατομικής περιοχής του σκέλους - η οποία έχει υποβληθεί σε PTA.

## **ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ LEAD**

Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας της LEAD βάσει της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Αγγειοχειρουργικής του 2017, αναφέρονται στη χορήγηση Αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Διαπιστώνουμε ότι δεν έχουν υιοθετηθεί ακόμη τα δεδομένα των μελετών ως προς τη χορήγηση της Διπλής Αντιθρομβωτικής αγωγής.

### **Κατευθυντήριες Οδηγίες Θεραπείας της LEAD**

Η Μακροχρόνια λήψη Μονής Αντιαιμοπεταλικής Αγωγής συνιστάται σε Συμπτωματικούς ασθενείς	I	A
Η Μακροχρόνια λήψη Μονής Αντιαιμοπεταλικής Αγωγής συνιστάται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση Επαναιμάτωσης	I	C
Η Μονή Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή συνιστάται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση παράκαμψης κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου	I	A
Σε ασθενείς που χρήζουν αντιαιμοπεταλικής αγωγής η Κλοπιδογρέλη ίσως μπορεί να προτιμηθεί έναντι του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος	IIb	B
Οι ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ μπορεί να θεωρηθούν ως αγωγή μετά από αυτόλογη φλεβική παράκαμψη κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου	IIb	B
Η Διπλή Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή - Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως και Κλοπιδογρέλης - τουλάχιστον επί ένα μήνα μπορεί να θεωρηθεί ως αγωγή, σε ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε νάρθηκας κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου	IIa	C
Η Διπλή Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή - Ακετυλοσαλικυλικού Οξέως και Κλοπιδογρέλης - μπορεί να θεωρηθεί ως αγωγή, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παράκαμψη κάτωθεν Γόνατος με τη χρήση συνθετικού μοσχεύματος	IIb	B
Λόγω τις ελλείψεις δεδομένων, η συστηματική αντιαιμοπεταλιακή δεν συνιστάται σε ασθενείς με εντοπισμένη Ασυμπτωματική LEAD	III	A

ΠΙΝΑΚΑΣ: 26 <sup>[1]</sup>



Το 2019 η Ευρωπαϊκή εταιρία Καρδιολογίας ενσωματώνει για πρώτη φορά στις κατευθυντήριες οδηγίες, θεραπείας του Σακχαρώδη Διαβήτη, του Προκλινικού Διαβήτη και των Καρδιοαγγειακών Νόσων, την Διπλή Αντιθρομβωτική αγωγή. Την συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δις ημερησίως και του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος 100 mg ημερησίως σε ασθενείς πάσχοντες από Σακχαρώδη Διαβήτη και συμπτωματική LEAD. (Ενδειξη Πα)<sup>[75]</sup>

Τέλος για χάρη πληρότητας της εργασίας ερευνήσαμε ακολουθώντας την ίδια Μεθοδολογία και την δεύτερη υποομάδα των DOAC. Τους αναστολείς του παράγοντα Πα. Η δραστική ουσία είναι η Dabigatran Etexilate, η εμπορική ονομασία είναι το Pradaxa και η παρασκευάστρια εταιρία είναι η Boehringer Ingelheim. Από την έρευνα δεν προέκυψαν δεδομένα συγχορήγησης της Νταμπιγατράνης με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ. [Παράρτημα 5]

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

### ***Συμπέρασμα μελέτης e – PAD***

Η συγχορήγηση της Εντοξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος σε ασθενείς με LEAD ± Κρίσιμη Ισχαιμία - οι οποίοι υποβάλλονται σε PTA του Μήρο - Ιγνυακού άξονα με ± νάρθηκα εμφανίζουν μη στατιστικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας.

Η συγχορήγηση της Εντοξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος παρουσιάζει καλύτερη έκβαση αποτελεσματικότητας - μειωμένο σχετικό κίνδυνο - κατά MALE σε όλες τις επιμέρους υποομάδες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

### ***Συμπέρασμα μελέτης VOYAGER – PAD***

Η συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος σε ασθενείς με LEAD ± Κρίσιμη Ισχαιμία οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε PTA ή Ανοιχτή Επέμβαση Επαναιμάτωσης κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου προκαλεί περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα στην Πρωτογενή Έκβαση ως προς την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος με μη στατιστικά σημαντική διαφορά. Το αποτέλεσμα επαναλαμβάνεται στη Δευτερογενή Έκβαση με στατιστικά σημαντική όμως διαφορά. Μείζων Αιμορραγία κατά ISTH,  $p=0.007$ .

Η συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος επιφέρει καλύτερη έκβαση - Πρωτογενούς ή Δευτερογενούς - αποτελεσματικότητας κατά MALE ή MACE, με καταγραφόμενη στατιστικά σημαντική διαφορά σχεδόν σε όλες τις επιμέρους υποομάδες σε σχέση με την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος.

### ***Συμπέρασμα μελέτης COMPASS – PAD***

Η συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος σε ασθενείς με LEAD οι οποίοι έχουν ιστορικό PTA ή Ανοιχτής Επέμβασης Επαναιμάτωσης προκαλεί περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα ως προς την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος με στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος επιφέρει

καλύτερη έκβαση αποτελεσματικότητας σε όλες τις επιμέρους υποομάδες κατά MALE ή MACE, με στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος.

#### ***Συμπέρασμα μελέτης RIVAL – PAD***

Η συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος σε ασθενείς με Κρίσιμη Ισχαιμία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PTA κάτωθεν του Βουβωνικού συνδέσμου δεν προκαλεί Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα.

Η συγχορήγηση της Ριβαροξαμπάνης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος εμφάνισε καλύτερα αποτελέσματα έκβασης κατά MALE ή MACE, σε σχέση με την ομάδα της Κλοπιδογρέλης + του Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος.

#### ***Συμπέρασμα μελέτης Ε΄ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ - Γ.Ν.Θ.***

#### **ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ, ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

Η μελέτη παρόλο που υστερεί έναντι των λοιπών μεγάλων μελετών στη μεθοδολογία της - δεν είναι τυχαιοποιημένη ή διπλή τυφλή ή παράλληλη -, εμφανίζει αποτελέσματα, ασφάλειας και αιμορραγίας που υπό μία έννοια συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα των άλλων μελετών.

Με τα άνωθεν στοιχεία η Διπλωματική Μεταπτυχιακή Εργασία απάντησε στους στόχους που έθεσε εξ αρχής, με την υποσημείωση ότι λόγω της διαφορετικής μεθοδολογίας, το αποτέλεσμα της κάθε μελέτης πρέπει να διαβαστεί μεμονωμένα και να μην επεκταθεί στις υπόλοιπες μελέτες.

## **ΣΥΝΟΨΗ**

Η Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία με τη μορφή ανασκόπησης ανέτρεξε σε όλες τις διαθέσιμες πηγές προκειμένου να συλλέξει δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης, του αναστολέα του παράγοντα Χα με το Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ. Παρά τη μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών, η τάση των αποτελεσμάτων καταδεικνύει ότι η Διπλή Αντιθρομβωτική Αγωγή, προκαλώντας Διπλή Αναστολή της Αιμόστασης - στα Αιμοπετάλια και στον Πηκτικό Μηχανισμό - αποτελεί μια υποσχόμενη θεραπεία διατήρησης της βατότητας της αρτηρίας των Κάτω Άκρων που έχει υποβληθεί σε Διαδερμική Αγγειοπλαστική. Βασικός συντελεστής στην τελική διαμόρφωση της τάσης, της Διπλωματικής Εργασίας είναι η συνεισφορά της ρηξικέλευθης Μεθοδολογίας της μελέτης COMPASS η οποία επιβεβαιώθηκε με την καλύτερα δομημένη Μεθοδολογία της μελέτης VOYGER.

Τέλος πρέπει να γίνει ιδιαίτερη μνεία στην καλά στοχευόμενη και πολλά υποσχόμενη Μεθοδολογία της μελέτης AGGRIPA η οποία ευελπιστεί να μετατρέψει την σημερινή τάση σε αυριανή επιστημονική απόδειξη.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- [1] Aboyans V., Ricco J. B., Bartelink M. L. E. L. et al. “2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) ”, *European Heart Journal* 2018;39:763–821.
- [2] <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/healthy-ageing/news/news/2014/03/peripheral-arterial-disease-pad-european-population-based-action-plan-for-early-diagnosis>.
- [3] Camm A. J., Lüscher T.F., Maurer G et al. Book “ESC CardioMed (3 edn)”, 2018:Section:Epidemiology and risk factors DOI: 10.1093/med/ 9780198784906.001.0001 <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-chapter-775?print=pdf>.
- [4] Diehm C Schuster A., Allenberg J. R. et al. “High prevalence of peirefal arterial disease and co-morbidity ih 6880 primary care patients: cross-sectional study”, *Atherosclerosis* 2004;172: 95-105.
- [5] Meijer W.T., Arno W. H., Rutgers D. et al. “Peripheral Arterial Disease in the Elderly”, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998;18:185-192.
- [6] Criqui M.H., Fronek A., Barrett-Connor.et al. “The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population”, *Circulation* 1985: 71:510-515.
- [7] Muller, Matthew D., Reed A. B., Leuenberger U. A. et al. “Physiology in Medicine: Peripheral arterial disease”, *J. Appl. Physiol.* 2013;115(9): 1219–1226.
- [8] Herando S. F. J., Conejero A. M. “Non- Coronary Artery Disease (VII) Peripheral Artery Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment”, *Rev. Esp. Cardiol.* 2007;60(9):969-82.
- [9] NCEP (National Cholesterol Education Program). Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-1435.
- [10] Kannel W.B. “Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories”, *J. Cardiovasc. Risk.* 1994;1:333-339.
- [11] Wilterdink J.L., Donald Easton J. “Vascular Event Rates in Patients With Atherosclerotic Cerebrovascular Disease”, *Arch. Neurol.* 1992: 49:857-863.
- [12] Criqui M.H. Langer R.D., Fronek A. et al. “Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease”, *N. Engl. J. Med.* 1992;326: 381-386.
- [13] \*Data from CAPRIE study (n=19,185) 1. Coccheri S. *Eur. Heart J.* 1998;19(suppl): P1268.
- [14] Hamburg N.M., Creager M. A. “Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease”, *Circ. J.* 2017;8:281- 289.
- [15] Signorelli S. S., Marino E., Scuto S. et al. “Pathophysiology of Peripheral Arterial Disease (PAD): A Review on Oxidative Disorders”, *Int. J. Mol. Sci.* 2020: 21:4393.
- [16] Muir R. L. “Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention”, *J. Vasc. Nurs.* 2009;27:26-30.
- [17] Newman A.B., Siscovick D. S., Manolio T. A.,et al. “Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study”, *Circulation* 1993;88: 837-845.
- [18] Dormandy J.A., Rutherford R. B. “Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) ”, *J. Vasc. Surg.* 2000: 31(1, pt 2):S1-S296.
- [19] Djousse P.M., Levy D., Murabito J. M. et al. “Alcohol Consumption and Risk of Intermittent Claudication in the Framingham Heart Study”, *Circulation* 2000;102:3092-3097.
- [20] Montalescot G. Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease *Eur. Heart. J.* 2013;34:2949–3003.
- [21] Cortés-Beringola A. Fitzsimons D., Pelliccia A. et al. “Planning secondary prevention: Room for improvement”, *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2017;24:22–28.
- [22] Hallett W. J., Mills L.J., Earnshaw J.J. et al. “Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery”, 2004: Section 3: Chapter11:Page:127-133.
- [23] <https://en.wikipedia.org/wiki/Angioplasty>.
- [24] Sherif M. “Angioplasty and stenting for peripheral arterial disease of the lower limbs”, *e-Journal of Cardiology Practice* 2018;16:8-18.
- [25] Vossen R. J., Vahl A. C., Leijdekkers V. J. et al. “Long-Term Clinical Outcomes of Percutaneous

- Transluminal Angioplasty with Optional Stenting in Patients with Superficial Femoral Artery Disease: A Retrospective, Observational Analysis”, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018; 56: 690e698.
- [26] Bhargav D., Rikin. “Peripheral stent technology and current status for endovascular treatment of femoropopliteal artery disease: a clinical review”, *Int J Res Med Sci.* 2018;6(5):1474-1483.
- [27] Goda A.A. “Short-term outcome of infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty for isolated infrapopliteal lesions in patients with critical limb ischemia”, *The Egyptian Journal of Surgery* 2017; 36:389–393.
- [28] Abularrage C. J., Conrad M. F., Hackney L.A. et al. “Long-term outcomes of diabetic patients undergoing endovascular infrainguinal interventions”, *J. Vasc. Surg.* 2010;52:314-22.
- [29] [https://en.wikipedia.org/wiki/History\\_of\\_aspirin](https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_aspirin).
- [30] [https://en.wikipedia.org/wiki/Ebers\\_Papyrus](https://en.wikipedia.org/wiki/Ebers_Papyrus).
- [31] Hankey G.J., Eikelboom J. W. “Antiplatelet drugs”, *M.J.A.* 2003;178: 568–574.
- [32] Awtry E. H., Loscalzo J. “Cardiovascular Drugs, Aspirin”, *Circulation* 2000;101:1206-1218.
- [33] Hall R., Mazer R. “Antiplatelet Drugs: A Review of Their Pharmacology and Management in the Perioperative Period”, *Anesth. Analg.* 2011;112:292–318.
- [34] <https://erx.gr/p/z/?type=spc&bcode=2800416703018>.
- [35] [https://en.wikipedia.org/Discovery\\_and\\_development\\_of\\_direct\\_Xa\\_inhibitors/wiki/](https://en.wikipedia.org/Discovery_and_development_of_direct_Xa_inhibitors/wiki/)
- [36] Χριστόπουλος Παναγιώτης “Θρόμβωση – Αιμορραγία – Ιατρική των Μεταγγίσεων”, *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία* 2010;Ch1:p10.
- [37] <https://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation>.
- [38] Chen A.,Stecker E.,Warden B. A. et al. “Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges”, *J. Am. Heart. Assoc.* 2020;9:e017559.
- [39] Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. “Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation”, doi:10.1093/europace/euv309.
- [40] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/208383s000lbl.Pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208383s000lbl.Pdf).
- [41] Denes L., Entz L., Jancsik V. “Restenosis and Therapy”, *International Journal of Vascular Medicine* Volume 2012:1:9.
- [42] Indolfi C., Mongiardo A., Curcio A. et al. “Molecular Mechanisms of In-Stent Restenosis and Approach to Therapy with Eluting Stents”, *Trends Cardiovasc. Med.* 2003;13:142–148.
- [43] Nakatani M., Takeyama Y., Shibata M. et al. “Mechanisms of restenosis after coronary intervention Difference between plain old balloon angioplasty and stenting”, *Cardiovascular Pathology* 12 2003;12: 40– 48.
- [44] Efficacy and Safety of Apixaban in Reducing Restenosis and Limb Loss in PAD Patients. (AGRIPPA) (NCT04229264).
- [45] Biagioni R. B., Lopes R.D., Agati L.B. et al. “Rationale and design for the study Apixaban versus Clopidogrel on a background of aspirin in patients undergoing InfraPopliteal angioplasty for critical limb ischemia: AGRIPPA trial”, *American Heart Journal* 2020;227:100-6.
- [46] <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24988#ref>.
- [47] <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2878/smpc#INTERACTIONS>.
- [48] Costa G., Gonçalves L., Teixeira R. “The efficacy and safety of direct oral anticoagulants plus aspirin in symptomatic lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2021. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02417-3>.
- [49] Edoxaban in Peripheral Arterial Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.
- [50] Tangelder M. J. D., Nwachuku C.E., Jaff M. et al “A review of antithrombotic therapy and the rationale and design of the randomized edoxaban in patients with peripheral artery disease (ePAD) trial adding edoxaban or clopidogrel to aspirin after femoropopliteal endovascular intervention”, *J. Endovasc. Ther.* 2015;22(2):261-8.
- [51] Moll F Baumgartner I., Jaff M. et al. “Edoxaban plus aspirin vs dual antiplatelet therapy in endovascular treatment of patients with peripheral artery disease: results from the ePAD trial”, *Journal of endovascular therapy* 2018; 25(2): 158-168.
- [52] [https://www.hpra.ie/docs/default-source/3rd-party-documents/educational-materials/lixiana\\_hcp\\_prescriber-guide\\_v1-09-15.pdf?sfvrsn=2](https://www.hpra.ie/docs/default-source/3rd-party-documents/educational-materials/lixiana_hcp_prescriber-guide_v1-09-15.pdf?sfvrsn=2).
- [53] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206316lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf).
- [54] Mendell J., Lee F., Chen S., et al. “The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor”, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013;62:212-221.
- [55] Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic Vascular Events in

- Subjects With Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremities - Full Text View - ClinicalTrials.gov.
- [56] Capell W.H., Bonaca M.P., Nehler M.R. et al. "Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD) ", *Am. Heart J.* 2018;199:83-91.
- [57] Bonaca M. P., Bauersachs R. M., Anand S. S. et al. "Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization", *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1994-2004.
- [58] Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov
- [59] Gradolí J., Vidal V., Brady A.J.B. et al. "Anticoagulation in Patients with Ischaemic Heart Disease and Peripheral Arterial Disease: Clinical Implications of COMPASS Study", *European Cardiology Review* 2018;13(2):115–8.
- [60] Kruger P. C., Anand S.S., De Vries Tim A.C. et al. "Patients with Peripheral Artery Disease in the COMPASS Trial", *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018; 56:772e773.
- [61] Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W. et al. "Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial", *Lancet* 2018;20:391(10117):219-229.
- [62] Pilot Study to Examine the Use of Rivaroxaban After Angioplasty for Critical Limb Ischemia | Smart Patients.
- [63] Jetty P., Kubelik D., Nagpal S. et al. "Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Standard Dual Antiplatelet Therapy Following Angioplasty for Lower Extremity Peripheral Arterial Disease in Patients With Critical Limb Ischemia and Claudication (RIVAL-PAD):12-Month Results of a Randomized Trial", DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.04.332>.
- [64] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_el.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_el.pdf)
- [65] William R. H., Bonaca M. P., Patel Manesh R. et al. "Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety Circulation". 2020;142:2219–2230.
- [66] Rocha B. M. L., Lopes da Cunha G. J., Aguiar C. M. T. "A narrative review of low-dose rivaroxaban in patients with atherothrombotic cardiovascular disease: vascular protection beyond anticoagulation", *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021;11(1):130-141.
- [67] Mackman N., Spronk H. M.H., Stouffer G.A. et al. "Dual anticoagulant and antiplatelet therapy for CAD and PAD patients", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(4):726–732.
- [68] Olie R. H., Van der Meijden P.E.J., Cate H. "The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies", *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018;2:188–198.
- [69] McClure G. R., Kaplovitch E., Narula S. et al. "Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Vascular Disease: a Review of Implementation Strategies and Management of Common Clinical Scenarios", *Current Cardiology Reports* 2019;21:115.
- [70] Hernández J. L., Lozano F.S. Rimbau V. et al. "Reducing residual thrombotic risk in patients with peripheral artery disease: impact of the COMPASS trial", *Drugs in Context* 2020;9:2020-5-5.
- [71] Steffel J., Eikelboom J.W., Anand S.S. et al. The COMPASS Trial. "Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease", *Circulation.* 2020;142:40–48.
- [72] Kinlay S. "Advances in International Cardiology. Management of Critical Limb Ischemia", *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016;9:e001946.
- [73] Stoner M. C., Calligaro K. D., Chaer R. A. et al. "Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease", *J Vasc Surg* 2016;64:e1-e21.
- [74] Hallett J. W., Mills J.L., Earnshaw J. H. et al. Book "Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery", 2004:Section:3:146.
- [75] Grant P. J., Cosentino F. "The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD", *Eur. Heart J.* 2019;40(39):3215-3217.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1



Φίλιππος Δεμιρόπουλος <fdemiropoulos@gmail.com>

### BEVYXXA\_Request for med info

3 μηνύματα

APOSTOLAKOU Sofia <sapostolaku@coronis.gr>

19 Απριλίου 2021 - 5:12 μ.μ.

Προς: "fdemiropoulos@gmail.com" <fdemiropoulos@gmail.com>

Κοιν.: Medinfo for Alexion <medinfo.alxn@coronis.gr>, KORAKI Evangelia <ekoraki@coronis.gr>, THERIANOS Harry <htherianos@coronis.gr>, BITROS Eleftherios <ebitros@coronis.gr>, CHANTZARA Nagia <nchantzara@coronis.gr>

Dear Dr. Demiropoulos,

Following your request regarding the concomitant administration of betrixaban and acetylsalicylic acid, kindly find below the available information:

- A recent search of published medical literature did not identify any relevant information on this topic.
- On June 1, 2020, Portola Pharmaceuticals, in cooperation with the Food and Drug Administration, issued a voluntary market withdrawal to the pharmacy level of Bevyxxa (betrixaban) 40 mg and 80 mg capsules. This action is not a result of any quality or safety concerns with these products. This market withdrawal was issued for business reasons. Manufacturing has been discontinued for Bevyxxa.

Best regards,

Sofia

**Sofia Apostolakou**

Safety Officer|CORONIS Research S.A.|2, Nikitara str.|152 32 Chalandri |Athens-Greece|Tel.: (+30)210.87.78.128| Mobile: (+30) 697.81.82.544| Fax.: (+30)210.87.78.202



Disclaimer: This e-mail and any files transmitted with it are confidential and intended solely for the e-mail recipients. If you are not the named addressee you should not disseminate, distribute copy or alter this e-mail. Any views or opinions presented in this e-mail are solely those of the author and might not represent those of CORONIS Research SA.

Warning: Although CORONIS Research SA has taken reasonable precautions to ensure no viruses are present in this e-mail, the company cannot accept responsibility for any loss or damage arising from the use of this e-mail or attachments.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2



Φίλιππος Δεμιρόπουλος <fdemiropoulos@gmail.com>

### Ιατρική Ενημέρωση Pfizer: Απάντηση στο αίτημα σας για πληροφόρηση 00164852 [ref:\_00D3kuHav\_500681Js8j:ref]

4 μηνύματα

Pfizer Medical Information <pfizermedicalinformation@pfizer.com>  
Προς: "fdemiropoulos@gmail.com" <fdemiropoulos@gmail.com>

24 Μαρτίου 2021 - 11:43 π.μ.

Σας ευχαριστούμε για το ενδιαφέρον σας για το προϊόν της εταιρείας μας ELIQUIS. Σε απάντηση του ερωτήματός σας, θα βρείτε συνημμένες πληροφορίες.

ELIQUIS® (apixaban)  
Use for the Treatment of Peripheral Arterial Disease in Combination with Aspirin

#### ELIQUIS® (apixaban)

##### Use for the Treatment of Peripheral Arterial Disease in Combination with Aspirin

This letter regarding apixaban includes information of an off-label nature. Pfizer/BMS do not suggest or recommend the use of apixaban in any manner other than as described in the Prescribing Information.

#### **PRESCRIBING INFORMATION**

Eliquis is not approved for the treatment of Peripheral Arterial Disease (PAD) in combination with aspirin.<sup>1</sup>

The following is stated in section 4.1, Therapeutic indications of the Summary of Product Characteristics:<sup>1</sup>

Prevention of venous thromboembolic events (VTE) in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery.

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischaemic attack (TIA); age ≥ 75 years; hypertension; diabetes mellitus; symptomatic heart failure (NYHA Class ≥ II).

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults (see section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients).

Additionally, the following is stated in section 4.4, Special warnings and precautions for use:<sup>1</sup>

#### Interaction with other medicinal products affecting haemostasis

Care is to be taken if patients are treated concomitantly with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), or non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs), including acetylsalicylic acid.

For further information regarding indications, dosage & administration, contraindications, warnings & precautions, interactions and adverse effects, please refer to the Prescribing Information of apixaban.

#### **LITERATURE SEARCH**

A search of the published literature in EMBASE and PubMed on 22nd March 2021 using the search terms "(apixaban OR direct oral anticoagulants) AND (aspirin OR acetylsalicylic acid) AND (peripheral arterial disease OR peripheral artery disease)" identified the following citations relevant to your request:

- Costa G, Gonçalves L, Teixeira R. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants plus aspirin in symptomatic lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2021
- Tseng A, Bhatt S, Girardo M, et al. Complex antithrombotic therapy and bleeding risk in patients with peripheral arterial disease. *European Heart Journal* 2020;41(SUPPL 2):2396
- Biagioni RB, Lopes RD, Agati LB, et al. Rationale and design for the study Apixaban versus Clopidogrel on a background of aspirin in patients undergoing InfraPopliteal angioplasty for critical limb ischemia: AGRIPPA trial. *American Heart Journal* 2020;227:100-6.
- Biagioni R, Lopes R, Agati L, et al. Rationale and design for the study apixaban versus clopidogrel on a background of aspirin in patients undergoing infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia-agrippa trial. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2020;4(SUPPL 1):52

Pfizer Medical Information  
Created on 23 March 2021

Page 1 of 2

ELIQUIS® (apixaban)  
Use for the Treatment of Peripheral Arterial Disease in Combination with Aspirin

A detailed search of [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (March 2021) did identify a planned/ ongoing specifically evaluating the use of apixaban in this patient population:

- Efficacy and Safety of Apixaban in Reducing Restenosis and Limb Loss in PAD Patients.  
(AGRIPPA) (NCT04229264)

Please refer to the [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) website (<http://www.clinicaltrials.gov/>) for more complete information regarding the study provided.

## MANAGEMENT GUIDELINES

Pfizer is unable to make any specific dosage/treatment recommendations for individual patients; clinical judgement based on the medical history and the clinical status of a specific patient should dictate the appropriate actions to be taken.

## REFERENCES

---

<sup>1</sup> Eliquis (apixaban) Summary of Product Characteristics (centralised licence) applicable to all countries in the EU [V: Prod Info  
07/10/2020 FMEΔ1

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3



Φίλιππος Δεμιρόπουλος <fdemiropoulos@gmail.cc>

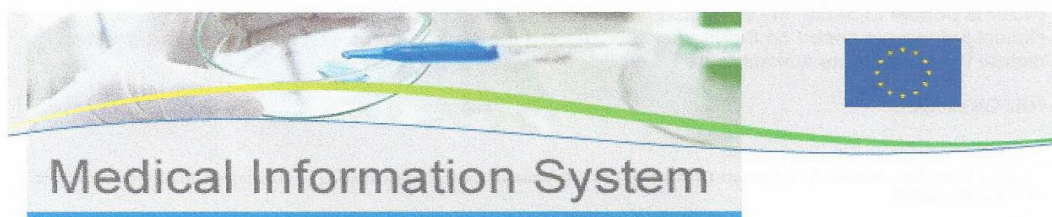
**RE: DIMIROPOULOS FILIPPOS VASULAR SURGEON MD. MSc. PhD.**

4 μηνύματα

medinfo@daiichi-sankyo.eu <medinfo@daiichi-sankyo.eu>  
Προς: fdemiropoulos@gmail.com

29 Μαρτίου 2021 - 12:31

Passion for Innovation. Compassion for Patients.™



Dear Dr. Filippou,

Thank you for your enquiry on edoxaban! I understand from your email that you wish to receive information on the co-administration of edoxaban with acetylsalicylic acid for secondary prevention after percutaneous transluminal angioplasty in lower extremity arteries due to peripheral artery disease.

Please note that edoxaban is not approved for the treatment of peripheral artery disease and is therefore off-label. In Europe, edoxaban, with the brand name LIXIANA<sup>®</sup>, has been approved for prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf), for treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults (LIXIANA<sup>®</sup> European Summary of Product Characteristics).

### **Edoxaban use in patients with peripheral artery disease**

The use of edoxaban in patients with peripheral artery disease who underwent successful endovascular therapy has been investigated in the ePAD study, a prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint proof-of-concept trial. In this proof-of-concept study the efficacy and safety of edoxaban and acetylsalicylic acid (ASA) versus conventional dual antiplatelet therapy with clopidogrel and ASA in the maintenance of vessel patency in peripheral artery disease patients following femoropopliteal endovascular treatment (EVT) has been investigated in 203 patients (Moll et al. 2018).

In this study, edoxaban 60 mg (reduced to 30 mg in the presence of dose reduction criteria) once daily for three months in combination with ASA 100 mg once daily for 6 months was compared to a treatment regimen with clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg once daily for three months) plus ASA 100 mg once daily for 6 months. Primary safety endpoint was bleeding classified by the TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) criteria and ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) criteria. The efficacy endpoint was the rate of restenosis/reocclusion. The results of the study suggest that patients who have undergone femoropopliteal EVT have similar risks for major and life-threatening bleeding events with edoxaban plus ASA compared with clopidogrel plus ASA. The incidence of restenosis/reocclusion events was not significantly different between the two treatment arms, with a tendency to a lower event rate in the edoxaban plus ASA arm. However, the study was not adequately sized for statistical testing of safety or efficacy (Moll et al. 2018).

### **Concomitant use of edoxaban with acetylsalicylic acid**



Two Phase 1 randomised studies evaluated the pharmacokinetics and bleeding times of concomitant administration of edoxaban 60 mg with either low-dose ASA 100 mg/day or high-dose ASA 325 mg/day for 5 days in healthy subjects (Mendell et al. 2013). Edoxaban pharmacokinetics were not affected by concomitant low-dose ASA, but high-dose ASA increased systemic exposure of edoxaban by approximately 30%. The effects of edoxaban on coagulation biomarkers (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, international normalised ratio, anti-factor Xa, and intrinsic factor Xa activity) were not influenced by administration with ASA (Mendell et al 2013) .

Administration of edoxaban in combination with ASA resulted in longer bleeding times than observed for any of the drugs alone, with bleeding time increased approximately 2-fold; there was no dose effect for ASA (Table 1) (Mendell et al. 2013).

**Table 1 . Increase in bleeding time ratio relative to baseline (Mendell et al. 2013)**

Mean increase in bleeding time ratio (relative to baseline)	Low-dose ASA (100 mg)	
Edoxaban alone	1.21	1.35
ASA alone	1.51	1.32
Edoxaban + ASA	2.02	1.80 <sup>a</sup> to 2.04 <sup>b</sup>

Study was a 2-cohort trial, data shown for <sup>a</sup> Cohort 1 and <sup>b</sup> Cohort 2.

The concomitant chronic use of high dose ASA (325 mg) with edoxaban is not recommended. Concomitant administration of higher doses than 100 mg ASA should only be performed under medical supervision. Edoxaban can be co-administered with low dose ASA ( $\leq 100$  mg/day) (LIXIANA<sup>®</sup> European Summary of Product Characteristics, current version).

Please find the current version of the Lixiana<sup>®</sup> European Summary of Product Characteristics attached.

#### References:

**Mendell J et al.** The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. J Cardiovasc Pharmacol 2013;62:212-221.

**Moll F et al.** Edoxaban plus aspirin vs dual antiplatelet therapy in endovascular treatment of patients with peripheral artery disease: results from the ePAD trial. Journal of endovascular therapy 2018; 25(2): 158-168.

**Lixiana<sup>®</sup>** European Summary of Product Characteristics, current version.

Edoxaban is a highly selective, direct and reversible inhibitor of factor Xa. Inhibition of factor Xa in the coagulation cascade reduces thrombin generation, prolongs clotting time and reduces the risk of thrombus formation. In Europe, edoxaban, with the brand name LIXIANA®, has been approved for prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf), for treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults (LIXIANA® European Summary of Product Characteristics).

The recommended dose of edoxaban is 60 mg once daily, reduced to 30 mg once daily in patients with creatinine clearance (CrCl) 15–50 mL/min, body weight  $\leq 60$  kg or concomitant use of P-glycoprotein inhibitors ciclosporin, dronedarone, erythromycin, or ketoconazole (with the exception of amiodarone, quinidine or verapamil) (LIXIANA® European Summary of Product Characteristics).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4



Φίλιππος Δεμιρόπουλος <fdemiropoulos@gmail.com>

### Bayer Hellas: Response to your Medical Information inquiry regarding XARELTO

1 μήνυμα

medinfo.gr.cy@bayer.com <medinfo.gr.cy@bayer.com>  
Προς: fdemiropoulos@gmail.com

28 Απριλίου 2021 - 2:22 μ.μ.

Αγαπητέ κύριε Δημηρόπουλε,  
Σας επισυνάπτω μια υποανάλυση της μελέτης VOYAGER PAD, στους ασθενείς που έλαβαν και κλοπιδογρέλη.  
Σχετικά με την μελέτη COMPASS δεν γνωρίζω να υπάρχει υποανάλυση που ζητάτε.  
Σας εύχομαι καλό Πάσχα.

The information is provided to you as a professional service in response to your request. Bayer does not recommend the use of its products in any manner other than as described in the prescribing information.

Should you have any further inquiries concerning our product(s), please do not hesitate to contact us.

Best regards,

Medical Information

Bayer: Science For A Better Life

Pharmaceuticals Division  
Bayer Hellas AG  
Medical Department  
Sorou 18-20  
151 25 Maroussi-Athens, Greece  
Tel: +30 210 6187-742  
Fax: +30 210 6187-522  
E-mail: [medinfo.gr.cy@bayer.com](mailto:medinfo.gr.cy@bayer.com)

Bayer pledges to comply fully with its obligations and the policies under the EU General Data Privacy Regulation. In doing so, any personal information provided by you shall only be used for the purposes mentioned above. Under our normal practice, the data will be retained by us only as long as it is necessary for the needs of our business purposes mentioned above or legal requirements.

This email transmission and any documents, files or previous email messages attached to it may contain information that is confidential or legally privileged.  
If you are not the intended recipient or a person responsible for delivering this transmission to the intended recipient, you are hereby notified that you must not read this transmission and that any disclosure, copying, printing, distribution or use of this transmission is strictly prohibited.  
If you have received this transmission in error, please immediately notify the sender by telephone or return email and delete the original transmission and its attachments without reading or saving in any manner.

CF Approval number: MA-GEN-CY-0003-2

 CIRCULATIONAHA.120.050465.pdf  
856K

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5



Φίλιππος Δεμιρόπουλος <fdemiropoulos@gmail.com>

### ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ - BOEHRINGER INGELHEIM

1 μήνυμα

QRPEMedInfoGR.GR@boehringer-ingelheim.com <QRPEMedInfoGR.GR@boehringer-ingelheim.com>  
Προς: fdemiropoulos@gmail.com

9 Απριλίου 2021 - 1:40  
μ.μ.

Αξιότιμε κ. Διμηρόπουλε,

Σε συνέχεια του ερωτήματός σας, σας ενημερώνουμε πως δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από το κλινικό πρόγραμμα της Boehringer Ingelheim σχετικά με συγχορήγηση Pradaxa και ASA μετά από Percutaneous Transluminal Angioplasty in lower extremity arteries due to Peripheral Artery Disease.

Παραμένουμε στη διάθεσή σας για οτιδήποτε επιπλέον χρειαστείτε,

Με εκτίμηση,

**Γρηγόριος Μαλλιαράκης, M.Sc.**

**Τμήμα Ασφάλειας ασθενών και Ιατρικής Πληροφόρησης**